

**T.C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOLOJİ ANABİLİM DALI
2015-YL-025**

**DIISOBUTYL PHTHALATE'IN (DIBP) SIÇAN
KARACİĞERİ ÜZERİNE HİSTOPATOLOJİK
ETKİLERİ**

Merve AKYILDIZ

**Tez Danışmanı:
Doç. Dr. Yücel BAŞIMOĞLU KOCA**

AYDIN

T.C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜNE
AYDIN

Biyoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı öğrencisi Merve AKYILDIZ tarafından hazırlanan “Diisobutyl Phthalate’ın (DIBP) Sıçan Karaciğeri Üzerine Histopatolojik Etkileri” başlıklı tez, 23.01.2015 tarihinde yapılan savunma sonucunda aşağıda isimleri bulunan jüri üyelerince kabul edilmiştir.

Ünvanı, Adı Soyadı	Kurumu	İmzası
Başkan: Doç. Dr. Yücel BAŞIMOĞLU KOCA	ADÜ
Üye : Doç. Dr. Beyhan GÜRCÜ	CBÜ
Üye : Doç. Dr. Ali ÖZMEN	ADÜ

Jüri üyeleri tarafından kabul edilen bu yüksek lisans tezi, Enstitü Yönetim Kurulunun Sayılı kararıyla tarihinde onaylanmıştır.

Prof. Dr. Aydın ÜNAY
Enstitü Müdürü

T.C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜNE

Bu tezde sunulan tüm bilgi ve sonuçların, bilimsel yöntemlerle yürütülen gerçek deney ve gözlemler çerçevesinde tarafımdan elde edildiğini, çalışmada bana ait olmayan tüm veri, düşünce, sonuç ve bilgilere bilimsel etik kuralların gereği olarak eksiksiz şekilde uygun atıf yaptığımı ve kaynak göstererek belirttiğimi beyan ederim.

...../...../....

Merve AKYILDIZ

ÖZET

DIISOBUTYL PHTHALATE'IN (DIBP) SIÇAN KARACİĞERİ ÜZERİNE HİSTOPATOLOJİK ETKİLERİ

Merve AKYILDIZ

Yüksek Lisans Tezi, Biyoloji Anabilim Dalı
Tez Danışmanı: Doç. Dr. Yücel BAŞIMOĞLU KOCA
2015, 69 sayfa

Plastikleştiriciler (plastifiyanlar), plastik işleme karışımlarına eklenen ve son ürün olan plastik eşyanın fiziksel ve mekanik özelliklerini değiştiren kimyasal maddelerdir. Isı ve basınçla biçimlendirmede plastiğin akışını ve işlenebilirliğini kolaylaştırır, kırılgenliğini azaltır, esnekliğini arttırır, dayanıklı ve uzun ömürlü olmalarını sağlarlar. Bu amaçla kullanılan katkı maddeleri “fitalat” olarak adlandırılmaktadır. Bu maddelerin birçoğu doğal çevreye karışmakta, doğada ve maruz kalan canlıların vücudunda birikebilmekte dolayısıyla çevre ve insan sağlığı için oldukça etkili ve kalıcı tehlikeler oluşturabilmektedir. Bu araştırmada yaygın olarak kullanılan fitalatlardan biri olan Diisobutyl phthalate'ın (Diisobutil fitalat-DIBP) memeli karaciğer dokusu üzerine olan etkilerinin histopatolojik yönden belirlenmesi amaçlanmıştır.

Araştırmada *Wistar albino* cinsi siçanlar (n=10) kullanılmıştır. Çalışma kontrol, mısır yağı verilen kontrol ve deney grubu olarak üç gruba ayrılmıştır. Deney grubu hayvanlara 28 gün boyunca her gün üç farklı dozda (0.25-0.5-1ml/kg/gün) DIBP mısır yağı ile karıştırılarak gavaj yolu ile verilmiştir. Deneyin sonunda kontrol ve deney gruplarına ait tüm hayvanlardan alınan karaciğer doku örnekleri rutin ışık mikroskop histolojik preparasyon işlemlerinden (fiksasyon, dehidrasyon, bloklama, kesit alma, boyama, kapatma) geçirildikten sonra ışık mikroskopunda (Olympus BX51) incelenip değerlendirilmiştir.

Histolojik incelemelerde kontrol ve mısır yağı kontrol grupları arasında histolojik açıdan farklılık olmadığı görülmüştür. DIBP uygulama gruplarında ise doza bağlı olarak artış gösteren, lobulasyonda bozulma, fokal hepatoselüler nekroz, hepatik arter ve merkezi venlerde ödem, kongesyon, sinuzoidlerde genişleme, hepatositlerde sitoplazmik eosinofili, vakuolizasyon, glikojende azalma ve nükleuslarda şekil değişimi belirlenmiştir. Sonuç olarak DIBP'in hepatotoksik olduğu ve karaciğer dokusunda geri dönüşümü olmayan ciddi histopatolojik değişikliklere yol açtığı tespit edilmiştir

Anahtar Kelimeler: Diisobutil fitalat, Karaciğer, Histopatoloji.

ABSTRACT

HISTOPATHOLOGICAL EFFECTS OF DIISOBUTYL PHTHALATE (DIBP) ON RAT LIVER

Merve AKYILDIZ

M.Sc. Thesis, Department of Biology

Supervisor: Doç. Dr. Yücel BAŞIMOĞLU KOCA

2015, 69 pages

Plasticizers (plastifiants) are chemical substances which are added to plastic processing mixtures and change the physical and mechanical properties of finished plastic products. When heat and pressure are applied, they increase plastic flow and malleability, decrease breakage and increase flexibility while creating a stronger and long-lasting product. Additives used for this purpose are called 'phthalates'. Many of these products when released into the natural environment have a permanent impact on the environment and human health due to their accumulation in nature and the living organisms exposed to them. The aim of this study is to investigate the histopathological effects of a widely used phthalate, Diisobutyl phthalate (DIBP), on the liver tissues of mammals.

In this study rats of the genus *Wistar albino* (n=10) were used. Three study groups were created: an experimental group, a control group fed with corn oil and a control group. The experimental group were administered by gavaj 3 different dosages (0.25 - 0.5 - 1 ml/kg/day) of DIBP mixed with corn oil every day for 28 days. At the end of the experiment, the liver tissue samples from all of the experimental and control group animals were investigated and evaluated with a light microscope (Olympus BX51) after routine light microscope histological preparation processes (fixation, dehydration, clearing, embedding, sectioning, staining) were carried out.

It was determined from the analyses that there was no significant histological difference between the control and the corn-oil fed control group. The group which was administered DIBP displayed deterioration in lobulation, focal hepatocellular necrosis, oedema in hepatic artery and vena centralis, decrease in glycogen and distortion of nucleus shape in relation to the dosage of DIBP they received. As a result, it has been determined that DIBP is a hepatotoxic substance and has been found to cause severe and irreversible histopathological changes in liver tissue.

Key Words: Diisobutyl phthalate, liver, histopatology.

ÖNSÖZ

Lisans ve yüksek lisans eğitimimde gerek bilimsel anlamda gerekse tecrübeleriyle beni destekleyen, yönlendiren, bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren değerli danışman hocam Sayın Doç. Dr. Yücel BAŞIMOĞLU KOCA' ya,

Yüksek lisans eğitimim boyunca ve tez çalışmamın her aşamasında planlamasında, araştırılmasında ve yürütülmesinde desteğini esirgemeyen, bilgi ve deneyimleriyle yol gösteren her zaman ilgili ve sabırlı değerli hocam Sayın Doç. Dr. Serdar KOCA' ya,

Evlatları olmaktan gurur ve onur duyduğum, hayatım boyunca hiçbir zaman fedakarlıklarını, sevgisini ve emeğini benden esirgemeyen, çalışmalarında bana destek, cesaret ve güç veren, maddi manevi desteğini hiç eksik etmeyen çok kıymetli ailem; Huriye AKYILDIZ ve Süleyman AKYILDIZ' a,

Lisansüstü eğitimim boyunca laboratuvar çalışmalarında ve her ihtiyacım olduğunda yanımda olan ve yardımlarını esirgemeyen arkadaşlarım Özlem ALGÜN ve Elif OĞUZ' a,

Ayrıca tezimin gerçekleşmesi için maddi desteği sağlayan FEF-14018 proje koduyla sağlayan Adnan Menderes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri birimine,

Teşekkürlerimi ve sevgilerimi sunarım.

Merve AKYILDIZ

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
BİLİMSEL ETİK BİLDİRİM SAYFASI	v
ÖZET	vii
ABSTRACT	ix
ÖNSÖZ	xi
SİMGELER DİZİNİ.....	xv
KISALTMALAR DİZİNİ.....	xvii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xxi
ÇİZELGELER DİZİNİ	xxv
1. GİRİŞ	1
1.1. Karaciğer	2
1.2. Endokrin Bozucular	7
1.3. Plastikleştiriciler.....	10
1.3.1. Fitalatlar	13
1.3.1.1. Diisobutil fitalat (DIBP).....	16
2. KAYNAK ÖZETLERİ	19
3. MATERYAL VE YÖNTEM	24
3.1. Hayvanlar- Deneysel plan	24
3.2. Histolojik yöntem.....	26
4. BULGULAR	27
4.1. Kontrol Grupları.....	27
4.2. Deney Grupları.....	31
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	51
KAYNAKÇA.....	57
ÖZGEÇMİŞ	69

SİMGELER DİZİNİ

- ⌘ : Kupffer hücresi
- ↔ : Hepatosit kordonlaşmasında bozulma
- Δ : Eozinofilik hepatositler
- : Endotel hücresi
- ➡ : Glikojen
- : Konjesyon
- X : Sinüzoidlerde genişleme
- ⇔ : Glikojen depolayan hepatositler
- † : Glikojen içermeyen hepatositler
- ◇ : Hepatositlerde boyanma farklılıkları
- ⇒ : Hepatosit sitoplazmasında vakuolizasyon
- ★ : Damar yapısında bozulma
- : Çift nükleuslu hepatosit
- : Hepatosit nükleuslarındaki şekil bozuklukları ve boyanma farklılıkları
- ⬡ : Eozinofilik sitoplazmalı piknotik nükleuslu hepatosit
- : Bağ dokusu artışı

KISALTMALAR DİZİNİ

s	: Sinüzoid
H	: Hepatosit
Vc	: Vena centralis
Pa	: Portal alan
Pv	: Portal ven
Sd	: Safra duktusu
ö	: Ödem
Li	: Lökosit infiltrasyonu
n	: Nekroz
RES	: Retikulo endotel sistem
DES	: Dietilstilbesterol
BBDH	: 2,4-diklorofenoksi asetik asit
BB	: Butylbenzylphthalate
DBP	: Dibutylphthalate
DCP	: Dicaprylphthalate
DIBP	: Di-i-Butylphthalate
DIDA	: Di-i-Decyladipate
DIDP	: Di-i-Decylphthalate
DIPP	: Di-i-ipeptyl phthalate
DINP	: Di-i-Nonylphthalate
DIDA	: Di-i-Octyladipate
DİOP	: Di-i-Octylphthalate
DIPT	: Di-i-Tridecylphthalate
DOA	: Di-2-Ethylhexyladipate
DOİP	: Di-2-Ethylhexyl-i- phthalate

DOP	: Di-2-Ethylhexylphthalate
DOS	: Di-2-Ethylhexylsebacate
DOPT	: Di-2-Ethylhexylterephthalate
DOZ	: Di-2-Ethylhexylazelate
ELO	: Epoxidized Linseedoil
TCF	: Tricrecylphosphate
TOF	: Tri-2-Ethylhexylphosphate
TOPM	: Tetra-2-Ethylhexylpyromellitate
DMP	: Dimethylphthalate
DEP	: Diethylphthalate
DAP	: Diallylphthalate
DPP	: Di-n-propylphthalate
DBP	: Di-n-butylphthalate
DIBP	: Diisobutylphthalate
BCP	: Butylcyclohexylphthalate
DNPP	: Di-n-pentylphthalate
DCHP	: Dicyclohexylphthalate
BBP	: Butylbenzylphthalate
DNHP	: Di-n-hexylphthalate
DIHxP	: Diisohexylphthalate
DIHP	: Diisoheptylphthalate
BDP	: Butyldecylphthalate
DEHP	: Di (2-ethylhexyl) phthalate
DNOP	: Di (n-octyl) phthalate
DIOP	: Diisooctylphthalate
DIDP	: Diisodecylphthalate

- DINP : Diisononylphthalate
EINECS : Kimyasal Maddeler Avrupa Envanteri
PVC : PolyvinylChloride
Tg : Camsı geçiş sıcaklığı.
LD50 : Öldürücü doz.
TOTM : Trioctyltrimellitate
DHP : Dihexyl phtalate

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1. Karaciğerin anatomik yapısı.	3
Şekil 1.2. Karaciğerin lobüler yapıları.....	4
Şekil 1.3. Karaciğer lobülünün histolojik anatomisi ve portal triad.	5
Şekil 1.4: Hepatik lobül ve portal triad	6
Şekil 1.5: Fitalatların genel yapısı	13
Şekil 1.6: DIBP'nin kimyasal yapısı	16
Şekil 3.1: Çalışmada kullanılan denek yemleri ve suları.....	24
Şekil 3.2: Çalışma grupları.....	25
Şekil 4.1: Kontrol grubu karaciğer dokusunda vena centralis etrafında ışınal dizilim gösteren hepatosit kordonları, sinüzoid, çift nukleus HE, 40X.....	28
Şekil 4.2: Kontrol grubu sıçan karaciğer parankimasından genel görünüm. Portal alan, vena centralis, hepatosit, sinüzoid. HE, 20X.....	28
Şekil 4.3: Kontrol grubu sıçan karaciğer dokusu. Vena centralis, sinüzoid, hepatosit. Gomori, 20X.....	29
Şekil 4.4: Kontrol grubuna ait karaciğer dokusunda portal alan ve çevresindeki hepatositler, sinüzoid duvarında endotel ve Kupffer hücreleri görülmektedir. Portal ven, safra duktusu, çift nukleus. HE, 40X.....	29
Şekil 4.5: Kontrol grubu sıçan karaciğer dokusu. Portal alan, sinüzoid, hepatosit, safra duktusu, portal ven. Gomori, 20X.....	30
Şekil 4.6: Kontrol grubu karaciğer dokusunda çoğu hepatositlerin yoğun glikojen depoladığı görülmektedir. Vena centralis, hepatosit, sinüzoid. PAS, 40X.	30
Şekil 4.7: Kontrol grubu yoğun glikojen içeren hepatositler görülmektedir. Vena centralis, glikojen, hepatosit, sinüzoid. PAS, 100X.....	31
Şekil 4.8: 0,25 ml/kg/gün DIBP verilen sıçan karaciğer dokusunda sinüzoidlerde genişleme ve hepatosit kordonlaşmasında bozulma. HE, 40X.	33

- Şekil 4.9: 0,25 ml/kg/gün DIBP verilen sıçan karaciğeri. Merkezi vende konjesyon izlenmektedir. Hepatosit. HE, 40X.....33
- Şekil 4.10: 0,25 ml/kg/gün DIBP' ye maruz kalan sıçan karaciğer dokusunda damar çevresinde glikojen içermeyen ve az miktarda glikojen depolayan hepatositler. Sinüzoidlerde genişleme. PAS, 40X.....34
- Şekil 4.11: 0,25 ml/kg/gün DIBP ye maruz kalan karaciğer kesitinde kısmen glikojen depo eden ve glikojen depo etmeyen hepatositler. Sinüzoidlerde genişleme. PAS, 40X. 34
- Şekil 4.12: 0.25 ml/kg/gün DIBP verilen gruba ait karaciğer dokusun portal alanlarda lenfosit infiltrasyonu, portal venlerde ödem görülmektedir. HE, 10X.35
- Şekil 4.13: 0,25 ml/kg/gün DIBP' ye maruz kalan sıçan karaciğer dokusunda görülen lenfosit infiltrasyonu ve damarlarda ödem. Hepatosit . HE, 40X.35
- Şekil 4.14: 0,25 ml/kg/gün DIBP' ye maruz kalan sıçan karaciğer dokusunda damarlara yakın hepatositlerde boyanma farklılıkları görülmektedir. Ödemli hepatic damarlar, bağ dokusu artışı. Gomori, 10X.36
- Şekil 4.15: 0,25 ml/kg/gün DIBP' ye maruz kalan grupta damar etrafındaki hepatositlerin boyanma farklılıkları olduğu görülmektedir. Hepatik damarlarda ödem, bağ dokusu artışı. Gomori, 20X.36
- Şekil 4. 16: 0,25 ml/kg/gün DIBP'ye maruz kalan grupta portal alana yakın bölgede parankimal nekroz Portal alan, hepatosit. HE, 40X.37
- Şekil 4.17: 0,25 ml DIBP'ye maruz kalan grupta hepatosit sitoplazmasında vakuolizasyon şekilleri bozulan ve boyanma farklılığı gösteren hepatosit nükleusları görülmektedir. Sinüzoid. HE, 100X.....37
- Şekil 4.18: 0,25 ml/kg/gün DIBP' ye maruz kalan grupta kısmen glikojen depolayan çift nükleuslu hepatositler ve bazı hepatosit nükleuslarında şekil değişiklikleri görülmektedir PAS, 100X.38
- Şekil 4.19: 0,25 ml/kg/gün DIBP' ye maruz kalan karaciğer kesitinde glikojen içermeyen hepatositler ve az miktarda glikojen içeren hepatositler görülmektedir. PAS, 100X.38

- Şekil 4.20: 0,5 ml/kg/gün DIBP' ye maruz kalan sıçan karaciğer dokusu genel görüntüsünde, eosinofilik sitoplazmalı hepatositler, konjesyon ve hepatosit kordonlaşmasında bozulma görülmektedir. HE, 20X.....39
- Şekil 4.21: 0,5 ml/kg/gün DIBP' ye maruz kalan gruptaki karaciğer kesitinde oldukça geniş fokal nekrotik alanlar ve bunlara yakın yerlerdeki damarlarda oluşan ödem görülmektedir. sinüzoid HE, 20X.....39
- Şekil 4.22: 0,5 ml/kg/gün DIBP' ye maruz kalan sıçan karaciğer dokusundaki hepatoselüler nekrotik alan çevresinde artan eozinofilik sitoplazmaya sahip hepatositler HE, 20X.40
- Şekil 4.23: 0,5 ml/kg/gün DIBP' ye maruz kalan gruptaki portal vende ve perivasküler alanda ödem görülmektedir. HE, 20X.40
- Şekil 4.24: 0,5 ml/kg/gün DIBP' ye maruz karaciğerdeki hepatositlerin boyanma farklılıkları ve damar eosinofilik sitoplazmalı hepatositler. Ödem bağ dokusu artışı. Gomori, 20X.41
- Şekil 4.25: 0,5 ml/kg/gün DIBP' ye maruz kalan sıçan karaciğer dokusunda damar duvarında bozulma, bağ dokusu artışı. Gomori, 20X.....41
- Şekil 4.26: 0,5 ml/kg/gün DIBP' ye maruz kalan sıçan karaciğer kesitinde hepatosit nükleuslarındaki şekil bozuklukları ve boyanma farklılıkları. Sinüzoid, Kupffer hücresi. HE, 100X.42
- Şekil 4.27: 0,5 ml/kg/gün DIBP' ye maruz kalan grubun büyük büyültmesinde görünen hepatosit nükleuslarının boyanma farklılıkları ve şekil değişiklikleri, Kupffer hücresi. HE, 100X.43
- Şekil 4.28: 0,5 ml/kg/gün DIBP' ye maruz kalan gruptaki az glikojen depolayan hepatositler ve glikojen içermeyen hepatositler görülmektedir. Portal alan, hepatosit, sinüzoid. PAS 40X.43
- Şekil 4.29: 0,5 ml/kg/gün DIBP' ye maruz kalan sıçan karaciğeri kesitinde az glikojen depolayan hepatositler ve glikojen depo etmeyen hepatositler görülmektedir. Sinüzoid. PAS, 100X.43
- Şekil 4.30: 1 ml/kg/gün DIBP' ye maruz kalan karaciğer parankimasında genişlemiş sinüzoidler, vena centralisde ödem. HE, 20X.44

- Şekil 4.31: 1 ml/kg/gün DIBP' ye maruz kalan sıçan karaciğerinin farklı bir kesitinde eozinofilik sitoplazmalı piknotik nükleuslu hepatositler görülmektedir. Ödemli ven, genişlemiş sinüzoidler. HE, 40X.44
- Şekil 4.32: 1 ml/kg/gün DIBP' ye maruz kalan karaciğer dokusunda genişlemiş sinüzoidler, vena centralis. PAS, 40X.45
- Şekil 4.33: 1 ml/kg/gün DIBP' ye maruz kalan sıçan karaciğer dokusu damarlarında ödem, hepatosit kordonlaşmasında bozulma HE, 20X.45
- Şekil 4.34: 1 ml/kg/gün DIBP' ye maruz kalan sıçan karaciğerinde konjesyon ve hepataselüler nekrotik alan görülmektedir. HE, 20X.46
- Şekil 4.35: 1 ml/kg/gün DIBP' ye maruz kalan sıçan karaciğeri. hepatosit nükleuslarında heterokromatikleşme ve şekil bozuklukları sinüzoidlerde genişleme ve lenfosit infiltrasyonu görülmektedir. HE, 100X.46
- Şekil 4.36: 1 ml/kg/gün DIBP' ye maruz kalan sıçan karaciğer hepatositlerinde artan sitoplazmik eozinofili ve fokal nekrotik alan HE, 20X.47
- Şekil 4.37: 1 ml/kg/gün DIBP' ye maruz kalan gruba ait karaciğer hepatositlerinde boyanma farklılıkları. Gomori, 10X.47
- Şekil 4.38: 1 ml/kg/gün DIBP' ye maruz kalan karaciğer parankimasındaki hepatositlerin boyanma farklılıkları. Gomori, 20X.48
- Şekil 4.39: 1 ml/kg/gün DIBP' ye maruz kalan grupta glikojen içermeyen hepatositler ve aralarında oldukça genişlemiş sinüzoidler PAS, 40X.48
- Şekil 4.40: Büyük büyütmede 1 ml/kg/gün DIBP' ye maruz kalan grupta glikojen depolamayan hepatositler ve kısmen glikojen depo eden hepatositlerin görünümü. PAS, 100X.49

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 1.1. Başlıca endokrin bozucular.....	9
Çizelge 1.2. Plastikleştiricilerin kullanılan kısaltılmış sembolleri ve kimyasal isimleri.....	11
Çizelge 1.3. Dünya genelinde yaygın olarak kullanılan fitalatlar.....	14
Çizelge 4.1. Kontrol ve deney gruplarında yapılan boyalarla gözlenen histopatolojik parametreler.....	50

1. GİRİŞ

Canlılar yaşadığı dış ortamda meydana gelen değişimlere uyum sağlamak ve iç ortamlarındaki dengeyi korumak zorundadır. Bu dengenin sağlanmasından endokrin sistem sorumludur (<http://megep.meb.gov.tr>). Endokrin sistem, vücut salgıları ve homeostazı düzenleyen sinir sistemi ile birlikte vücut fonksiyonlarının yönetilmesini ve kontrolünü sağlayan vücudun kimyasal iletişim sistemidir (Ören, 2009). Modern dünyada, hayatı kolaylaştırıyor gibi görünen, ancak sağlığımızı tehlikeye sokan birçok ürün vardır. Çevrede bulunan insan yapımı olan veya doğal olarak da bulunabilen östrojenik, anti-östrojenik veya anti-androjenik etki eden kimyasal maddeler endokrin sistemin bozulmasına neden olmaktadır (Ahabab, 2010).

Endokrin bozucular; endokrin sistemin çalışmasını değiştiren ve sonunda sağlıklı organizmada veya onun nesillerinde sağlık üzerine olumsuz etkilere neden olan, dışarıdan alınan madde veya bileşiklerdir. İnsan sağlığı üzerine olası etkileri giderek tartışmaların odağı haline gelen endokrin bozucu kimyasallar; plastiklerde, deterjanlarda, böcek ilaçlarında ve endüstriyel kimyasallarda bulunmaktadır. Bunların bazıları çevrede kalır, bazıları kalmaz. Bir kısmı lipofilik olup yağ dokusunda birikir veya salınır, bir kısmı ise sadece kısa bir zaman için, ama gelişimin kritik bir periyodu sırasında rol alır. Bu bozucular üreme sistemini etkiler ve oligospermi, sperm yapısında anormallik, testiküler steroidegenezde bozukluklar, testiküler atrofi, uterus boyutlarında artış ve erken ergenlikten sorumlu olabilirler (Çetinkaya, 2009).

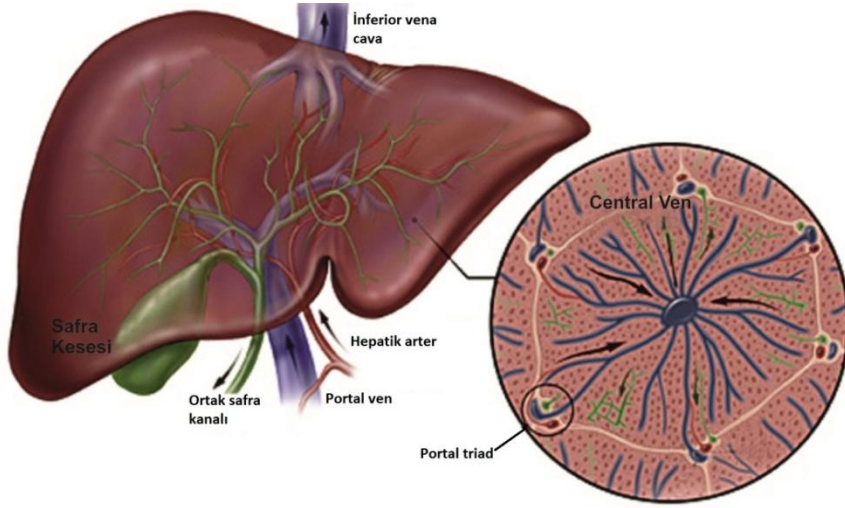
Endokrin sistemi etkileyerek üreme sistemini etkilediği bilinen bu kimyasallar arasında plastiklerin üretiminde kullanılan fitalatlar da yer almaktadırlar. Plastikleştiriciler, bir reaksiyon ile bir plastiğin oluşumunu sağlayan kimyasal ajanlardır. Plastiğin sertleşmesi veya yumuşamasını sağlarlar. Fitalatlar ikinci etki düzeyine sahip en kuvvetli ajanlardır. Fitalatlar, fitalik asit esterleridir ve plastiklerin esnekliklerini artırmak için kullanıldıkları gibi, plastiklere sıkıca bağlanmadıkları için zamanla serbest kalabilirler. Bu kimyasalların diester formları bağırsaklar, karaciğer ve kandaki esterazlarca hızla, üst düzey toksik olarak kabul edilen, monoester formlarına hidrolize edilirler. Bunun sonucunda, insanlar ve doğal yaşamda bulunan canlılar fitalatlara solunum yoluyla, oral ve dermal yolla veya medikal işlemler sırasında maruz kalmaktadırlar (Ahabab, 2010).

Fitalik asit esterleri yani fitalatlar, plastik ve ortak tüketim ürünlerinde bulunan, insanlarca üretilen ve günlük yaşamda çok maruz kalınan, yüksek üretim hacmi olan sentetik kimyasallardır. Fitalatlar, plastikteki yüksek miktarlarının ve plastikten taşınabilme özelliklerinin yanı sıra geniş çaplı üretimleri ve kullanımları nedeniyle sık rastlanan çevre kirleticilerindendir. Birçok fitalat çeşidi günümüze kadar çalışılmış olup, toksik etkileri birçok araştırmacı tarafından ortaya konulmuştur.

1.1. Karaciğer

Vücudun deriden sonra en büyük organı ve en büyük bezi olan karaciğerin ağırlığı yaklaşık 1.5 kg dır. Karaciğer, karın boşluğunda sağ üst tarafta, diyafram ile sağ alt kostaların altında yerleşmiştir ve peritonla sarılı olarak bulunur (Yurdakul vd., 2005; Junqueira ve Carneiro , 2006).

Karaciğer dıştan elastik liflerden zengin sıkı bağ dokusu yapısındaki Glisson kapsülü ile sarılıdır. Hilus bölgesinde, bağ dokusu bölmeleri organ içine girerek karaciğeri altıgen şekilli lobüllere ayırır (Şekil 1,2). Lobüller yüzeylerinde hepatik arter, hepatik ven, hepatik kanallar ve sinirlerin girip çıktığı genişçe bir portal alan içerir. Hepatik kanallar, sağ ve sol büyük loplardan gelen kanallardır. Safra kesesinde oluşturulan safrayı karaciğer dışına taşımakla görevlidirler. Sağ ve soldan gelen bu kanallar birleşerek hepatik kanalı yapar, bu da sistik kanal ile birleşir. Ana safra kanalı da safrayı duodenuma boşaltır (Thibodeau ve Patton, 1993) (Şekil 1).

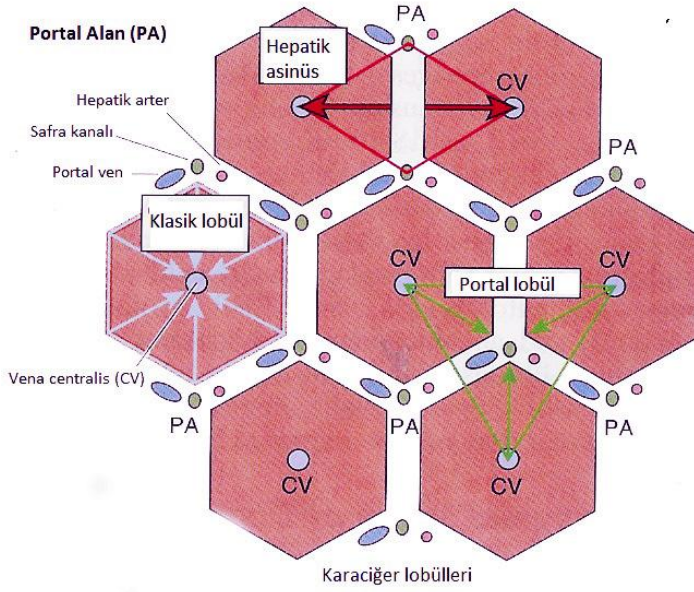


Şekil 1.1. Karaciğerin anatomik yapısı (<https://gi.jhsps.org>).

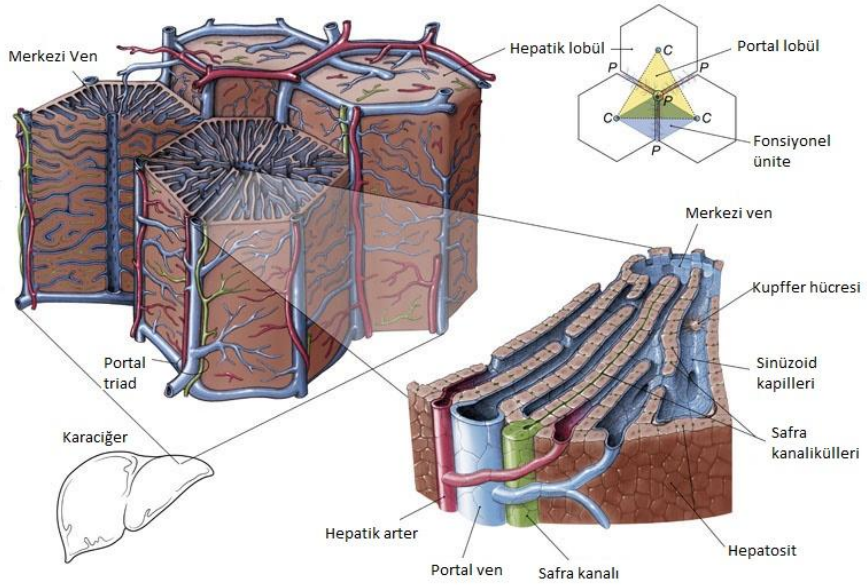
Her lobülün merkezinde ise merkezi ven (*vena centralis*) bulunur ve buradan dışa doğru ışınları kordonlar halinde parankimatik karaciğer hücreleri olan hepatositler yerleşim gösterir (Şekil 3). Çift nükleusları ve altıgene yakın şekilleri ile tipik olan ve mitoz bölünmenin çok nadir görüldüğü bu hücreler, karaciğerin ekzokrin salgısı olan safranın oluşumundan sorumludurlar. Hepatositler uzun sayılabilecek bir yaşam süresine (yaklaşık 150 gün) sahip olup karaciğerin 1/3 lük kısmı zarar gördüğünde ya da çıkarıldığında çoğalırlar ve karaciğeri normal boyutuna ulaştırabilecek rejenerasyonu gerçekleştirirler (Thibodeau ve Patton, 1993).

Karaciğerin histolojisi, septalarla ayrılmış hegzagonal şekilli lobüller yapıdadır. Her bir lobül karaciğerin tüm fonksiyonlarının üstlendiği bir birim niteliğindedir. Portal alanlar lobüllerin köşelerinde üçgen oluşumlar şeklinde yer almaktadır. Bir portal aralık ile komşu iki santral ven arasında kalan üçgen yapı asinus olarak adlandırılır. Bu ana çatı üzerinde, hepatositler biri diğerinin üzerinde olacak şekilde yerleşmesi ile plate-kordon denilen duvarlar yaparak portal aralıktan merkezi vene doğru uzanırlar (Roy-Chowdhury ve Roy-Chowdhury, 2006) (Şekil 2-4). Bu yapılar karaciğerin klasik lobülünü oluşturur. Klasik lobülün en dışında yer alan sınırlayıcı hücre plaklarını oluşturan hepatositler ve interlobüler bağ dokusu arasında Mall aralığı adı verilen ancak elektron mikroskopunda görülebilen bir alan yer alır. Safranın

salgılanışı göz önüne alınarak adlandırılan diğer bir lobül ise portal lobüldür. Portal alan içindeki bir safra duktusuna safra veren komşu karaciğer hücreleri (değişik klasik karaciğer lobülüne aittir) portal lobül olarak adlandırılır. Üç klasik karaciğer lobülünün vena centralislerinin birleşmesiyle portal lobülün sınırları çizilir ve enine kesitte üçgen şekilde görülür. Hepatik asinüsler ise; iki komşu klasik lobül içinde aynı interlobüler venden kanlanan hücre grupları olarak tanımlanır. Lobüller arasında ilerleyen interlobüler ven komşu iki lobüle dağılmaktadır. Enine kesitinde baklava dilimi biçimindedir (Bulucu, 2004) (Şekil 2-4).



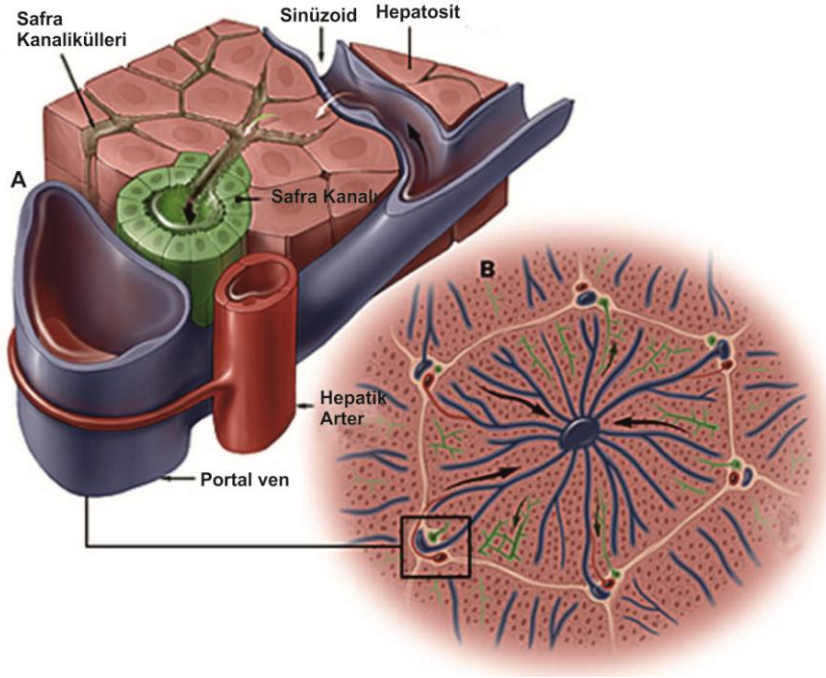
Şekil 1.2. Karaciğerin lobüler yapıları (<http://www.trdocs.org>)



Şekil 1.3. Karaciğer lobülünün histolojik anatomisi ve portal triad
(<http://www.webders.net>).

Bol miktarda glikojen ve yağ damlası içeren hepatositlerin dizilimi arasında sinuzoidal alanlar vardır. Sinuzoid duvar yapısı, kan doku ile karaciğer hücresi arasında alışverişe en uygun alanlardır. Sinuzoidlerin endotelial yüzeyi ve hepatositler arasında disse aralığı bulunur. Hepatositlerin basolateral yüzü Disse aralığı ile komşudur. Hepatositin apikal yüzü ise, safra bileşiklerinin salgılandığı kanaliküler membranları oluşturur. Bu kanaliküller portal alanları ağ gibi sarar (Roy-Chowdhury ve Roy-Chowdhury, 2006). Disse aralığında; hepatosit villusları, endotelden filtre edilen plazma, fibronektin, proteoglikanlar ve kollajen bulunur. Disse aralığındaki kollajen fibriller (özellikle tip I ve tip V kollajen) hepatositlere destek için çatı özelliği taşır. Bu çatı yapısı hasarlanır ise, iyileşme süreci fibrozise yol açar. Fibrozisin ilerlemesi ise siroz ile sonuçlanır. Erken dönemde fibrozis geri dönüşümlü iken siroz geliştiğinde kalıcı hale gelir (Guyot vd., 2006).

Sinuzodial alanların içini oldukça yassılaşımiş nükleuslara sahip olan endotelial hücreler ve retikulo-endotel-sisteme (RES) ait olan yıldız şeklindeki Kupffer hücreleri döşer (Şekil 3). Çok sayıda ince ipliksi uzantılara sahip olan bu hücrelerin ileri derecede fagositoz yetenekleri vardır ve bunlar buldukları yer nedeniyle sabit makrofaj grubuna dahil edilirler (Koca, 2012). Fagositoz yetenekleri çok yüksek olan retikulo-endotelial hücreler portal kanla karaciğere gelen bakterilerin %99'unu tutar (Yiğit, 2001).



Şekil 1.4. Hepatik lobül ve portal triad (<https://gi.jhsp.org>).

Hücre kordonları arasında içlerinde safranın taşındığı safra kanalikülleri uzanmaktadır. Hepatositlerin sinuzoidlere bakan yüzeylerinde alışveriş yüzeyini genişletmek amacıyla bol miktarda mikrovillus bulunur. Bu hücrelerin organelleri de (özellikle mitokondriler) oldukça gelişmiştir. Lizozomlar hücre içi elemanların fagosite edilmesini, peroksizomlar ise detoksifikasyonu ve yağ asitlerinin yıkımını gerçekleştirir (Junqueira ve Carneiro, 2006).

Karaciğer çok sayıda fonksiyon üstlenmiştir. Bunlar; kendileri için gerekli olan plazma protein sentezine katkıda bulunma, lipid metabolizması, kolesterol ve safra yapımında görev alma, metabolit biriktirme, vitamin depolama, biyolojik madde değişimini gerçekleştirme, kan komponentlerinin sentezlenmesi ve immunoglobulinlerin salınımıdır. Ayrıca karaciğer; dolaşım kanının kompozisyonunu, besin maddeleri metabolizması, atık ürünlerin etkisizleştirilmesi, besin maddelerinin depolanması ve ilaç inaktivasyonunu düzenler (Noyan, 2008; Koca, 2012).

Karaciğer; karbohidratlar, lipidler ve protein metabolizmalarını regüle eder. Karaciğer ve iskelet kasları vücutta glikozun depolandığı en önemli iki organdır. Kanda glikoz düzeyi yükseldiğinde glikozu glikojen halinde depolar. Düştüğü zaman glikoza indirger (glikojenezis) ve kana verir. Karaciğer aminoasitlerin, lipidlerin ve karbohidratların glikoza dönüşümünü (glikoneogenezis) sağlar (Yiğit, 2001).

Genel olarak besindeki karbohidratların çoğu nişastadır. Bu karbohidratlar, sindirim esnasında monosakkaritlere kadar parçalanır ve emilen monosakkaritler portal alan yoluyla karaciğere getirilirler. Genellikle glukoz, fruktoz ve galaktoz halinde karaciğere gelen monosakkaritlerden metabolik enerji elde edilmesinin ilk basamağı glikolizdir (glikolizis). Glikoliz, glukozun birtakım kimyasal reaksiyonlar sonucu piruvata dönüşmesi ve bu sırada ATP sentezlenmesi olayıdır (Noyan, 2008).

1.2. Endokrin Bozucular

Günümüzde endüstride, tarımda, evde (temizlik, eşya bakımı vb.) ve diğer amaçlarla yaygın bir şekilde kullanılmakta olan çok sayıda kimyasal maddenin yiyecek, içecek, giyecekler ve havaya bulaşması sonucunda insanlar ve doğada bulunan canlılar doğrudan ya da dolaylı olarak bu kimyasallara maruz kalmaktadır. Bu nedenle, endokrin sistemin normal fonksiyonunu engelleyen bu kimyasallar genel olarak endokrin bozucu bileşikler (Endocrine Disrupting Chemicals-Endokrin Bozucu Kimyasallar, EDC) olarak adlandırılır. Başka bir ifade ile endokrin bozucular; endokrin sistemin gelişimini ve fonksiyonunu değiştiren, ekzojen madde veya madde karışımlarıdır. Bu maddeler; hormonların üretimi, salınımı, bağlanmalarını, taşımalarını, aktivasyon, yıkım ve vücuttan atılımları üzerinde etki etmektedirler. Bilinen bu endokrin

bozucular fitoöstrojenle, organohalojenler, pestisitler, fitalatlar, ağır metaller, ilaç ve diğer maddelerdir (Çizelge 1.1). Endokrin bozucular; endokrin sistem tarafından sentezlenen endojen kimyasalların aktivitelerini bir şekilde taklit ederler, bağlanırlar ya da değiştirirler. Endokrin bozucu kimyasallar östrojen ve androjen reseptörleri olarak etki gösterebilirler (Yeşilkaya, 2008).

Endokrin bozucular doğada doğal olarak bulunabildiği gibi değişik sentetik ve endüstriyel ürünlerin içerisinde de yer almaktadırlar. Doğal endokrin bozucular; yarı ömürleri kısa oldukları ve dokularda birikmeden kolaylıkla vücuttan atıldıkları için genellikle önemli yan etkileri oluşturmayan bozuculardır. Bunlardan en iyi bilineni fitoöstrojenlerdir. Fitoöstrojenler, vücutta üretilen östrojenlere göre daha zayıf etki gösterirler ve günlük hayatta sık olarak tüketilen besinlerde (sarımsak, maydanoz, havuç, patates, vişne, elma ve kahve) bulunurlar. Ancak fitoöstrojenler, yoğun ve çok miktarlarda alınmaları sonucunda belirgin etkiye neden olurlar (Lee, 2007).

Sentetik endokrin bozucular; endüstride, tarımda ve evde kullanılan değişik ürünlerin içinde bulunurlar (Kelce ve Wilson, 2001; Metzler ve Pfeiffer, 2001). Güçlü östrojenik etkisi olan dietilstilbesterol (DES) en çok tanınandır. DES, ilk defa 1938 yılında üretilmiş, Amerika ve Avrupa'da uzun yıllar boyunca erken doğum tehdidinde ve fetal ölümlerin önlenmesinde kullanılmıştır. Ayrıca çalışmalarda, DES'e maruz kalan bayanlarda meme kanseri gelişme riskinin yaklaşık 2 kat arttığı ve erkeklerde de testis kanseri riskinin arttığı tespit edildiğinden dolayı piyasadan kaldırılmıştır (Giusti vd., 1995; Solomon ve Schettler, 2000; Lee, 2007).

Çizelge 1.1. Başlıca endokrin bozucular (Yeşilkaya, 2008).

Başlıca endokrin bozucular	
Fitoöstrojenler	Daidzein, Genistein, Formononetin, Biokanin–A, Prunetin, Pratensein, Glisetein, Ekuol, Desmetilangoleston, Enterolakton, Enterodiol, Matairesinol, Zearalanon
Organohalojenler	Dioksinler, Furanlar, Poliklorinebifeniller, Hezazklorobenzen, Pentaklorofenol
Pestisitler	BBDH (2,4-diklorofenoksi asetik asit [2,4-D], 4-Klorometoksi asetik asit, Klormekuat), Alaklor, Aldikarb, Amitrol, Atrazin, Benomil, Karbaril, Klordan, diklorodifeniltrikloroetan ve metabolitleri, Endosulfan, Etilparation, Heptaklor, Kepon, Ketokonazol, Lindan, Malation, Trifluralin, Vinklozolin, Metoksiklor
Fitalatlar	Di-etilheksilfitalat, Butilbenzilfitalat, Di-n-butilfitalat, Di-n-fenilfitalat, Di-heksilfitalat, Di-propilfitalat, Dikloroheksilfitalat, Dietilfitalat
Ağır Metaller	Arsenik, Kadmiyum, Uranyum, Kurşun, Civa
İlaçlar	Doğum kontrol hapları, Dietilstilbestrol, Simetidin
Diğerleri	Bisfenol A, B ve F, Etandimetan, Sulfonat, Metanol, Benzofenol, N-butil benzen, 4-nitrotoluen, 2,4-diklorofenol

Bu maddelerin çoğunun yağda eriyerek, yağ dokusunda birikerek veya yıkılıp zararsız hale getirilmeleri işlemi zor olduğu için vücutta uzun süre kalarak zararlı etkilere neden olabilirler (Solomon ve Schettler, 2000; Lee, 2007). Endokrin bozucuların insan sağlığı üzerine etkileri incelendiğinde genellikle üreme sistemi ve tiroid fonksiyonlarını etkilediği görülmektedir. (Kelce ve Wilson, 2001; Metzler ve Pfeiffer, 2001).

Endokrin bozucuların etki mekanizmaları genel olarak şöyledir:

1. Hormonların yapımı üzerine arttırıcı veya azaltıcı etki,
2. Hormonların taşınması üzerine arttırıcı veya azaltıcı etki,
3. Hormonların metabolizması üzerine arttırıcı veya azaltıcı etki,
4. Hormonların atılımı üzerine arttırıcı veya azaltıcı etki,
5. Hormonların hedef hücredeki etkisine benzer veya ters etki (Çetinkaya, 2009).

Endokrin bozucular her zaman aynı etkiye neden olmamaktadır. Zararlı etkileri açısından, yaşamının hangi döneminde maruz kalındığı ve maruz kalınan doz ortaya çıkacak etki için önemli faktörlerdir. Etkilenme süresi uzadıkça veya doz arttıkça oluşabilecek olumsuz etki daha da şiddetli olabilir. Örneğin; düşük dozda östrojen reseptörlerine bağlanarak etki gösteren bir bozucu, yüksek dozda ise androjen reseptörüne bağlanarak antiandrojenik etki gösterebilir (Lee, 2007). Kimyasal maddelerin miktarı ne kadar fazla olursa, ortaya çıkan gelişim bozukluğunun derecesi de o kadar ağır olmaktadır (Stoker vd., 2000). Gebelik döneminde karşılaşılan endokrin bozucular; doğum ağırlığını, boyunu ve endokrin bezlerin çalışmasıyla ilgili eşik değerleri değiştirebilmektedirler (McLachlan, 2001; Stoker vd., 2000).

Endokrin sistemi etkileyerek üreme sistemini etkilediği bilinen bu kimyasallar arasında plastiklerin üretiminde kullanılan fitalatlar da yer almaktadırlar. Fitalatlar, endojen östrojeni taklit ederek östrojenik etki gösterirler. Endokrin bozucuların göğüs ve endometriyum kanserleri gibi hormon bağımlı kanser gelişiminde etkili oldukları belirtilmektedir. Yapılan birçok çalışmada, fitalatlara maruz kalma ile üreme sağlığının bozulması arasında da paralellik olduğunu bildirmektedir (Lovekamp-Swan ve Davis, 2003; Hong vd., 2005).

Fitalatlar ya da fitalat esterler, fitalik asit esterleridir ve plastiklerin esnekliklerini artırmak için kullanılmaktadırlar. Fitalatlar plastiklere sıkıca bağlanmadıkları için zamanla serbest kalabilirler. Bunun sonucunda, insanlar ve doğal yaşamda bulunan canlılar fitalatlara solunum, oral ve dermal yolla hatta medikal işlemler sırasında maruz kalmaktadırlar (Ahabab, 2010).

1.3. Plastikleştiriciler

Plastik; karbonun, hidrojen, oksijen, azot ve diğer organik ya da inorganik elementler ile oluşturduğu monomer denilen, basit yapıdaki moleküllü gruplardaki bağın koparılarak, polimer adı verilen uzun ve zincirli bir yapıya dönüştürülmesi ile elde edilen malzemelere verilen isimdir. Yapısal bakımdan yumuşak veya sert olabilirler. Sıcak suda eriyenleri olduğu gibi aleve dayanıklı olanları bulunmaktadır. Yapımında hammadde olarak etilen, propilen, benzen ve butilen gazları kullanılmaktadır (Duyar, 2011; Köksal, 2011).

Plastik reçinesiyle birlikte plastikleştiriciler kullanıldığı zaman, plastiğin işlenebilirliğinin, esnekliğinin ve kayma özelliklerinin iyileştiği görülür. Özellikle polivinil klorürde plastikleştiricilerin değişik türlerinin kullanılması reçineye önemli özellikler sağlar. Plastikleştiricilerin kullanılmasıyla ilgili birçok teknoloji son yıllarda oldukça gelişmiştir. Çizelge 1.2’de plastikleştiricilerin kullanılan kısaltılmış sembolleri ve kimyasal isimleri verilmiştir (Plastik ürünleri sanayi özel ihtisas komisyon raporu, 2001).

Çizelge 1.2. Plastikleştiricilerin kullanılan kısaltılmış sembolleri ve kimyasal isimleri.

BB	Butylbenzylphthalate
DBP	Dibutylphthalate
DCP	Dicaprylphthalate
DIBP	Di-i-Butylphthalate
DIDA	Di-i-Decyladipate
DIDP	Di-i-Decylphthalate
DINP	Di-i-Nonylphthalate
DİDA	Di-i-Octyladipate
DİOP	Di-i-Octylphthalate
DIPT	Di-i-Tridecylphthalate
DOA	Di-2-Ethylhexyladipate
DOİP	Di-2-Ethylhexyl-i- phthalate
DOP	Di-2-Ethylhexylphthalate
DOS	Di-2-Ethylhexylsebacate
DOPT	Di-2-Ethylhexylterephthalate
DOZ	Di-2-Ethylhexylazelate
ELO	EphoxidizedLinseedoil
TCF	Tricrecylphosphate
TOF	Tri-2-Ethylhexylphosphate
TOPM	Tetra-2-Ethylhexylpyromellitate

Plastikleştiriciler polimer matrikse geri dönüşümsüz bağlı değillerdir. Belirli kullanım ve geri dönüşüm koşullarında, plastikten dış çevreye sürekli atılırlar. Fitalik asit esterleri, plastikteki yüksek miktarlarının ve plastikten taşınabilmelerinin yanı sıra geniş çaplı üretimleri ve kullanımları nedeniyle sık

rastlanan çevre kirleticilerindendir (Lee vd., 2004; Lovekamp-Swan ve Davis, 2003).

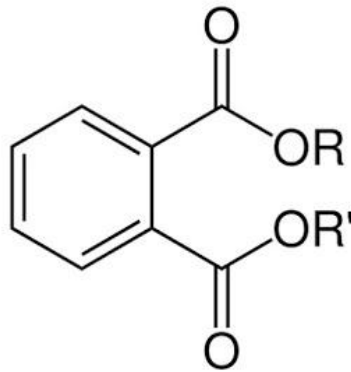
Fitalik asit esterleri sık rastlanan, plastik ve ortak tüketim ürünlerinde bulunan, insanlarca üretilen ve günlük yaşamda sık etkin kalınan, yüksek üretim hacmi olan sentetik kimyasallardır. Fitalatlar, fitalik asidin türlü yan zincir uzunlukları içeren diesterleridir. Bu kimyasalların diester formları bağırsaklar, karaciğer ve kandaki esterlerce hızla, üst düzey toksik olarak kabul edilen, monoester formlarına hidrolize edilirler. Her yıl küresel olarak esnek polivinil klorür (PVC) ürünlerinde plastikleştirici olarak kullanılan fitalatların ekonomik maliyeti de oldukça yüksektir (Lee vd., 2004; Lovekamp-Swan ve Davis, 2003).

Günümüzde yaygın olarak kullanılan plastiklerin bir bölümünün camsı geçiş sıcaklığı (Tg), oda sıcaklığının üzerindedir. Bu sıcaklık polimerler için ayırt edici bir özellik olduğundan her polimerin farklı bir Tg değeri vardır. Camsı geçiş sıcaklığının altında polimerler camsı ve kırılğan, bu sıcaklığın üzerinde ise genellikle kauçuğumsu davranış gösterirler ve çarpma dirençleri yüksektir. Selülozikler, viniller, akrilikler gibi polimerlerin camsı geçiş sıcaklıklarını düşürmek için başka bir ifadeyle bu polimerleri yumuşatmak için plastikleştiriciler kullanılır (Duyar, 2011).

Plastikleştiriciler, yüksek kaynama noktasına sahip organik sıvılar ve ya düşük erime noktası gösteren katılar olup iç plastikleştiriciler ve dış plastikleştiriciler olmak üzere başlıca iki grup altında toplanmaktadırlar (Mustafizur ve Christopher, 2006). İç plastikleştiriciler, polimerlerin sentezi sırasında kullanılırlar. Esas polimerik yapıyı oluşturan monomere, komonomer olarak bağlanır ve polimer zinciri üzerinde yer alırlar. Dış plastikleştiriciler ise daha yaygın olarak kullanılan türdür. Bunlar polimerin işlenmesi sırasında yapıya ilave edilirler. Diğer bir ifadeyle polimerik yapıda seyreltici rolü oynarlar. Polimer zincirler arasına girerek, ikincil kuvvetlerin etkisini azaltır, böylece yapıyı yumuşatırlar. Plastiklerin esnekliklerini arttırmak amacıyla eklenen fitalatlar, dış plastikleştiricilere örnektir (Duyar, 2011; Köksal, 2011).

1.3.1. Fitalatlar

Fitalatlar (fitalat esterler), fitalik asit esterleridir ve genellikle esnekliklerini artırmak için organik kimyasallardan üretilip plastiklere eklenirler. Sert plastik olan polivinilkloriti esnek plastiğe çevirmede kullanılırlar. Plastiklere eklendiklerinde uzun polivinil moleküllerin birbirleri üzerinde kaymasına izin verirler. Suda çözünürlükleri düşük, yağda çözünürlükleri yüksek ve uçuculukları düşüktür (Babu ve Wu, 2010). Fitalatların genel kimyasal yapısı Şekil 5’de gösterilmiştir.



Şekil 1.5. Fitalatların genel yapısı.

Fitalatlar ve plastik karışımı maddeler arasında kovalent bağ bulunmamasından dolayı çevreye kolayca yayılırlar. Ayrıca doğada kalıcı değildirler; biyodegradasyon, fitodegradasyon ve anaerobik degradasyona maruz bırakılırlar. Açık havada kentlerde ve kenar mahallelerde kırsal bölgelere oranla daha yüksek konsantrasyonda bulunurlar (Pereira vd., 2008).

Çizelge 1.3. Dünya genelinde yaygın olarak kullanılan fitalatlar (Duyar, 2011).

Fitalat	Akronim	Kimyasal Yapı
Dimethylphthalate	DMP	C ₆ H ₄ (COOCH ₃) ₂
Diethylphthalate	DEP	C ₆ H ₄ (COOC ₂ H ₅) ₂
Diallylphthalate	DAP	C ₆ H ₄ (COOCH ₂ CH=CH ₂) ₂
Di-n-propylphthalate	DPP	C ₆ H ₄ [COO(CH ₂) ₂ CH ₃] ₂
Di-n-butylphthalate	DBP	C ₆ H ₄ [COO(CH ₂) ₃ CH ₃] ₂
Diisobutylphthalate *	DIBP	C₆H₄[COOCH₂CH(CH₃)₂]₂
Butylcyclohexylphthalate	BCP	CH ₃ (CH ₂) ₃ OOC ₆ H ₄ COOC ₆ H ₁₁
Di-n-pentylphthalate	DNPP	C ₆ H ₄ [COO(CH ₂) ₄ CH ₃] ₂
Dicyclohexylphthalate	DCP	C ₆ H ₄ [COOC ₆ H ₁₁] ₂
Butylbenzylphthalate	BBP	CH ₃ (CH ₂) ₃ OOC ₆ H ₄ COOCH ₂ C ₆ H ₅
Di-n-hexylphthalate	DNHP	C ₆ H ₄ [COO(CH ₂) ₅ CH ₃] ₂
Diisohexylphthalate	DIHxP	C ₆ H ₄ [COO(CH ₂) ₃ CH(CH ₃) ₂] ₂
Diisooheptylphthalate	DIHpP	C ₆ H ₄ [COO(CH ₂) ₄ CH(CH ₃) ₂] ₂
Butyldecylphthalate	BDP	CH ₃ (CH ₂) ₃ OOC ₆ H ₄ COO(CH ₂) ₉ CH ₃
Di(2-ethylhexyl) phthalate	DEHP, DOP	C ₆ H ₄ [COOCH ₂ CH(C ₂ H ₅)(CH ₂) ₃ CH ₃] ₂
Di(n-octyl) phthalate	DNOP	C ₆ H ₄ [COO(CH ₂) ₇ CH ₃] ₂
Diisooctylphthalate	DIOP	C ₆ H ₄ [COO(CH ₂) ₅ CH(CH ₃) ₂] ₂
Diisodecylphthalate	DIDP	C ₆ H ₄ [COO(CH ₂) ₇ CH(CH ₃) ₂] ₂
Diisononylphthalate	DINP	C ₆ H ₄ [COO(CH ₂) ₆ CH(CH ₃) ₂] ₂

*: Tez çalışmasında kullanılan fitalat.

Fitalat ya da fitalat esterleri yapı gereçleri, tekstil, oyuncak, çocuk bakım ürünleri (biberon ve emzikler dahil), kan torbası, sıvı torbası, tıbbi malzemeler, kozmetikler, parfümler ve sabunlar dahil kişisel bakım ürünlerinde de yaygın olarak kullanılırlar ve çok büyük miktarlarda üretilirler (ATSDR, 1995, 2002; Heudorfa vd., 2007). Son verilere göre süt ürünlerinde, emülsifiye ajanlarda, tutkallarda, seyrelticilerde, farmasötik ilaçların iç kaplamalarında, besin maddelerinin viskozitesini ayarlayan maddelerde ve jelleştirici ajanlarda kullanıldığı bilinmektedir. Ayrıca sıklıkla kullanıldıkları diğer alanlarda, plastik balık yemleri, kalafat içeriği ve boya maddeleridir. Çeşitli ev gereçlerinde, vinil içerikli kaplamalarla çini, fayans, kiremit gibi döşemelerde, ambalaj kâğıtlarında ve temizlik malzemelerinde kullanılırlar. Bunun yanı sıra modern

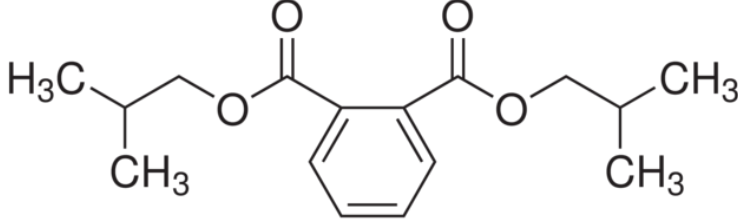
elektronik cihazlar ve kateter gibi bazı tıbbi gereçlerde de bulunabilen zehirli kimyasal maddelerdir (Ema vd., 1996). İnsanlar bu bileşiklere günlük olarak birçok yol ile belirli düzeylerde etkin kalırlar (Ema, 2002; Salazar vd., 2004).

Fitalatlar PVC'ye sıkıca bağlanmazlar ve zamanla serbest kalabilirler. İnsanlar fitalatlara solunum, oral ve dermal yolla, besin alınımı ve medikal işlemler sırasında maruz kalmaktadırlar. Örneğin, bir çocuk çingırağını dişlediği zaman serbest kalan bu fitalatları da vücuduna almaktadır (Latini vd., 2004). Ağız, cilt ve havadan solunum yoluyla alınabilen fitalatların özellikle genç kadınların idrarında fazla miktarda olduğuna dair çalışmalar bulunmaktadır. Bunun nedeni de kozmetikler olarak açıklanmaktadır. Araştırmalar, hamilelik döneminde fitalat maddesine çok fazla maruz kalan annelerin erkek çocuklarında cinsiyet kayması olabildiğini ortaya çıkarmıştır (National Toxicology Programme, NTP, 1998). Hamilelikte amnion sıvısına karışıp, fetüsü etkileme riski de mevcut olan bu kimyasal, testis gelişim bozukluklarına neden olmaktadır. Ayrıca kanserojen etkileri de bilinmektedir (Kovacic ve Osuana, 2000).

Avrupa Birliği ve T.C. Sağlık Bakanlığı, DINP, DEHP, DNOP, DIDP, DBP ve BBP' nin üç yaşın altındaki çocukların oyuncaklarında kullanımına sınırlandırma getirmişlerdir (Oyuncak ve Çocuk Bakım Eşyalarındaki Fitalatlar Hakkında Tebliğ, 2005; Gray vd., 2000). Araştırmalar, bu kimyasalın kullanıldığı her türlü maddenin sağlık için risk oluşturduğunu ortaya çıkarmıştır. Özellikle çocuklar tarafından ağza alınan ve fitalat içeren bazı Uzak Doğu kaynaklı oyuncakların ithalatı Avrupa Parlamentosu tarafından yasaklanmıştır. Bunlar ağızdan emildikleri zaman östrojenik etki yapıp çocuğun gelişimine zararlı olabilmektedirler. Çocuklarda kanser ve astıma yakalanma riskini artırdığı ayrıca böbrek ve karaciğere de zararlı olduğu bilinmektedir (Kovacic ve Jacintho, 2001).

1.3.1.1. Diisobutil fitalat (DIBP)

Diisobutil fitalat (DIBP) (Cas No: 84-69-5) isobutanol ve fitalik anhidridin esterleşmesiyle elde edilen plastifiyandır.



Şekil 1.6. DIBP' nin kimyasal yapısı.

Diisobutil fitalat (DIBP) görünümü berrak ve renksiz sıvı olup hafif kokuludur. Molekül ağırlığı 278.34 g/mol, viskozitesi 35-45cp (20°C), yoğunluğu 1.038-1.042 g/m³ (20°C), kimyasal formülü C₁₆H₂₂O₄ dir (Şekil 6). Erime noktası -37°C, kaynama noktası 320°C, buhar basıncı 1 x 10⁻⁵ kPa at 20°C ve suda çözünürlüğü 1 x 10⁻³ g/L dir. Bölünme katsayısı 4.11 n-oktanol/su, Henry yasası sabiti 6.43x10⁻⁷ atm.m³/mole, alevlenme noktası 185°C dir (HSDB (2006) dayanarak, European Commission 2000, 2004; Human Health Hazard Assessment, 2007; SİGMA/ Erişim kaynağı: www.sigma-aldrich.com)

DIBP için günümüzde kabul edilir LD50 değerleri; farelerde 12,800-39,520 mg/kg vücut ağırlığı (oral yolla), 3990-12,800 mg/kg/vücut ağırlığı (intraperitoneal), sıçanlarda ise 10,400 mg/kg/vücut ağırlığı (oral yolla), >16,00 mg/kg/vücut ağırlığı (intraperitoneal) olarak hesaplanmıştır (Human Health Hazard Assessment, 2007, European Commission 2000, 2004).

DIBP polimerin kimyasal yapısında herhangi bir değişikliğe yol açmaması, fiziksel ve mekanik özelliklerinde istenen değişiklikleri sağlaması, genelde bütün polimerik maddeleri kolaylıkla ve süratle jelleştirebilmesi, düşük ısıda elastikiyet sağlaması, PVC yumuşatılmasında kullanılan bütün monomer yumuşatıcılar ile karışabilmesi, ışık haslığı sağlaması, elektriksel direnç göstermesi, suyla ekstrakte edilmemesi, uçuculuğunun az olması, yüksek ısı stabilitesi özelliklerinden dolayı kullanım alanlarında avantaj sağlayan bir maddedir (<http://www.enpakkimya.com.dibp.html>; <http://www.sigma-aldrich.com>). Bu nedenle endüstriyel kullanımı oldukça yaygındır.

DIBP, uçucu olan özel bir plastikleştirici madde olarak kabul edilir ve genellikle diğer fitalatlar ile birleştirilir (EPA, 2009). İyi ısı ve ışığa karşı dayanıklı olan bu plastikleştirici; nitroselüloz (selüloz nitrat için düşük maliyetli plastikleştirici), selüloz eter, polikrilat ve poliasetat dağılımlarında kullanılmıştır (EPA, 2009; HSDB 2009; ECHA, 2009). Bu madde, oje, yakıt dengeleyici, vernik, beton katkı maddesi olarak, patlayıcı ajan olarak, kurşun kromat boya pigmentlerinde, kozmetikte, madeni yağ yapımında, zemin halılarında, mobilya kumaşlarında, giyim uygulamalarında, kauçuk diş hekimliği malzemelerinde, cila üretim ve metil metakrilat uygulamalarında kullanılmaktadır. Ayrıca DIBP kağıt, ambalaj ve baskı mürekkepleri için kullanılır (ECHA, 2009). DIBP, dibutil fitalat (DBP) gibi benzer özelliklere sahip olduğundan, DBP için bir alternatif olarak kullanılabilir (ECHA, 2009; U.S. Consumer Product Safety Commission, 2011).

DIBP'nin akut ve kronik maruziyetlerine bakılacak olunursa; cilt ile temasında hafif veya hiç etkisi olmamasına rağmen göz ile temasında tahriş edicidir. DIBP gaz halinde olmadığı için solunum yoluyla temasında etki görülmemektedir. Ancak kuvvetlice ısıtılmış olduğu sürece tahriş, baş ağrısı, baş dönmesi ve mide bulantısına neden olabilir. DIBP, insanlarda veya hayvanlarda bir tumorigen ya da bir kanserojen olarak kabul edilmemektedir ve EINECS (Kimyasal Maddeler Avrupa Envanteri) standartlarına göre fetotoksiktir, doğurganlığı azaltabilir (<http://megaloid.ca.>). Bunun yanı sıra DIBP'nin subkronik olarak zehirlemediği ve nörotoksikant bir madde olmadığı da söylenmektedir (U.S. Consumer Product Safety Commission, 2011).

DIBP' a maruz kalan hayvanlarda; vücut ağırlığı, karaciğer ağırlığı değişikliği, üreme ve gelişme (testis ağırlığı, spermatogenez, fetal vücut ağırlığı, anogenital mesafe, testiküler testesteron üretimi, sertoli hücre vakuolizasyonu, testis gelişimini ve üreme dokularında dış malformasyonlara) üzerinde değişikliklere neden olduğu bilinmektedir (U.S. Consumer Product Safety Commission, 2011).

Yumuşaklık ve kayganlık oluşturmak amacıyla kullanılan fitalat katkı maddeleri Polyvinyl Chloride (PVC) molekülleri ile sıkı bağ oluşturmadıkları için, içeriğinde yer aldıkları PVC eğer ambalaj amacıyla kullanılıyorsa, ambalajın muhafaza etmekte olduğu ürüne kolaylıkla geçebilmektedir. Bu maddelerin birçoğu doğal çevreye karışmakta, doğada ve maruz kalan

canlıların vücudunda birikebilmektedir. Bu nedenle; yaşamı kolaylaştıran ve birçok avantajları olan, kendi halinde insan sağlığına bilinen bir olumsuz etkisi bulunmayan PVC'nin üretiminde kullanılan temel hammadde ve ara ürünler, yardımcı maddeler ile kullanımını kolaylaştırmak için üretim aşamasında eklenen fitalat gibi katkı maddelerinin, üretiminde ve bertaraf edilmesinde ortaya çıkan atıkların çevre ve insan sağlığı için oldukça etkili ve kalıcı tehlikeler oluşturabileceği göz ardı edilmemelidir. Bu düşünce ile bu tez çalışmasında plastikleştiricilerin fitalat grubunda olan DIBP'nin sıçan karaciğer yapısı üzerindeki olası histopatolojik değişimlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

2. KAYNAK ÖZETLERİ

Fitalatlar, ticari ürünlerde, besin paketleme materyallerinde ve biyomedikal aletlerde plastikleştirici olarak kullanıldıkları için besinde ve çevrede yaygın olarak bulunmaktadır. Plastiklere esneklik kazandırmak için 400.000 tondan fazla fitalat plastikleştirici (Diethyl fitalat (DEHP), Di-n-bütül fitalat (DBP), Dimetil fitalat (DMP), Diiso bütül fitalat (DIBP) ve Butil benzil fitalat (BBP) gibi, her yıl endüstriyel olarak üretilmektedir.

Fitalatların ev içi ve ev dışındaki havada bulunan miktarları tespit edilebilmektedir. Saito ve diğerleri (2001) yaptığı çalışmada, yeni yapılmış bir evde DEHP ve DBP miktarını ölçtüklerinde sırasıyla 1046 ve 841 ng/m³ olduğunu ve ayrıca havada DMP, DEP, BBP, DIBP ve DCP'nin de bulunduğunu tespit etmişlerdir.

Ambalajlarda, paketleme filmlerinde, kutularda, sadece mikrodalga fırında kullanılan kutularda, kaşık, bardak ve tabaklar gibi yiyecek için kullanılan 25 değişik plastik üründe fitalatlar saptanmış ve DCP'nin bu maddelerde 0,05 -15 mg/kg oranında bulunduğu tespit edilmiştir (Shen, 2005). Benzer bir çalışma olarak Castle ve diğerlerinin (1989) yaptıkları benzer bir çalışmada, besinleri ambalajlamak için kullanılan filmlerin üzerindeki mürekkeplerde bulunan Dikloro heksil fitalat (DCP)'in yaklaşık %6'sının (0,01'den az-18,6 mg/kg) besin maddesine geçtiği gösterilmiştir.

Okubo ve diğerlerinin (2003) yaptığı çalışmalarda sucul çevrede bu bileşiklerin nehir suyu, atık su örnekleri ve içme suyunda bulduklarını söylemişlerdir. DMP, DBP, DEHP ve bunların monoesterlerini Tama Nehri'nde litrede mikrogram seviyesinde tespit etmişlerdir.

Fitalatlar üzerine yapılmış çok sayıda toksisite çalışmaları bulunmaktadır. Yapılan bu çalışmaların birçoğunda di-n-butül fitalat (DBP) ve di-2-etilheksil fitalat (DEHP) gibi bazı fitalatların kemirgenlerde ciddi gelişimsel toksik etkiler oluşturduğu, özellikle de erkek üreme organları ve seksüel gelişimi etkilediği gösterilmiştir (Saillenfait vd., 2009).

Gray ve diğeri (2000), doğum öncesi 14. günden doğum sonrası 3. güne kadar sıçanlara DEHP, BBP, DINP, DEP ve DMP'yi gavaj olarak uygulamışlar ve erkek sıçanlarda antiandrojenik etki göstererek eşeyssel farklılaşmayı değiştirdiğini gözlemlemişlerdir.

Lamb ve diğeri (1987), yaptıkları çalışmada, erkek ve dişi fareleri çiftleşme öncesi 7. günden itibaren 98 gün boyunca % 0, 0.3, 0.6 veya 1.2 oranında DHP karıştırılmış besinle beslemişlerdir. Besine karıştırılmış DHP'nin doza bağlı olarak döl sayısında ve her dölde yaşayan yavru sayısında olumsuz etkilere neden olduğunu söylemişlerdir.

Borch ve diğeri (2006) oral olarak sıçanlara gebeliğin 0,7,19 ve 20/21. günlerinde 600 mg/kg/gün dozda DIBP verdiklerinde, DBP uygulanan gruba benzer şekilde, erkek yavrularda testiküler histopatolojide istatistiksel olarak anlamlı bir artış, Leydig hücrelerinde küçük kümelenmeler, Sertoli hücrelerinde vakuolizasyon tespit etmişlerdir.

Yapılan başka bir çalışmada di-n-butil fitalat (DBP), diiso butil fitalat (DIBP), dietil heksil fitalat (DEHP), dietil fitalat (DEP), butil benzil fitalat (BBP) olarak dört farklı fitalat kullanılmış ve sonuçta fitalatların hayvanların gelişim ve üremelerinde toksik ajanlar oldukları kararına varılmıştır. Ayrıca bu çalışmada güncel epidemiyoloji araştırmaları ile erkek insan bebeklerindeki indirgenmiş anogenital mesafe ile fitalatları bariz bir şekilde ilişkilendirmişlerdir (Marsee vd., 2006).

Son yıllarda yapılan bir çalışmada da DIBP ve DBP'nin insan metabolizması üzerine etkilerine baktıklarında, bu fitalatların insan üreme mekanizması ve insan metabolizması üzerinde toksik etkisi olduğu göstermişlerdir (Koch vd., 2012).

Gebeliğin 8 ile 18. günündeki sıçanlara uygulanan altı fitalatın [Butil benzil fitalat (BBP), dietil fitalat (DEP), dibutil fitalat (DBP), etilhekzil fitalat (DEHP), diisobutil fitalat (DIBP) ve di-n-ipeptil fitalat (DIPP)] erkek ratlarda üreme sisteminde şekil bozukluklarına yol açtığı, testosteron ve insülin gibi hormon üretimindeki değişikliklerin, mRNA seviyelerini düşürdüğü belirlenmiştir (Howdeshell vd., 2008).

Wistar albino cinsi ratlara gebeliğin 7. ile 21. günlerinde verilen, endokrin bozucu olarak işlev gören DIBP, Butilparaben ve Rosiglitazone etkileri üzerine yapılan bir başka çalışmada, DIBP'nin erkek ratlarda testosteron üretimini, plazma insülin ve leptin seviyelerini azalttığı, dişi ratlarda ise anogenital mesafeyi, yumurtalık mukozasını ve mRNA seviyelerini arttırdığı görülmüştür (Boberg vd., 2008).

Cummings ve Jr. (1987), sıçanlar üzerinde yapılan çalışmalarda DBP'ye farklı dozlarda maternal olarak maruz kalımdan sonra maternal kilo azalışı ile birlikte genel olarak artan sıklıkta fetal hasarlar gözlemlenmiştir. Bu hasarların, verilen doz miktarına ve gebelik gününe bağlı olarak değiştiği belirtilmiştir ve DBP toksisitesinin kozmetik ürün kullanımının sıklığına bağlı olarak dişilerde, erkeklere karşın daha fazla düzeyde ortaya çıktığını söylemişlerdir.

Xu ve diğerleri (2011), çalışmalarında sırasıyla düşük, orta ve yüksek dozlarda (1000, 2000, 3000 mg/kg/gün) kısa (14 gün) ve uzun süreli (28 gün) intragastrik olarak uygulanan Dietil hekzil fitalatın (DEHP) dişi ratlardaki östrojen döngüsü, seks hormon düzeyleri ve ovaryumun histolojisi üzerine etkilerini incelemişlerdir. Ovaryumda belirgin bir dejenerasyon, nekroz ya da patolojik özellikler gözlenmemiş ancak vücut ağırlığında artış ($P<0,05$), östrojen döngüsünde uzama ($P<0,05$), ovaryum kitle indeksi ve ağırlığında ($P<0,05$) azalma tespit edilmiştir. Aynı çalışmada DEHP'in testosteron seviyesini doza bağımlı olarak azalttığı, serum progesteron düzeyini yükselttiği belirlenmiştir. Elde edilen bulgulardan adı geçen maddenin ratların östrojen döngüsünü uzattığı, ovulasyonu inhibe ettiği, ovaryumun endokrin düzenleyici fonksiyonlarını olumsuz etkilediği ve doza bağımlı bir şekilde üreme sisteminde toksik olduğu saptanmıştır.

Wistar albino cinsi sıçanların yumurtalıklarında DIBP'nin etkisini inceleyen araştırmacılar, yumurtalığıdaki foliküllerin gonosit içermeden sadece folikül hücrelerinden oluşmuş olduklarını gözlemişlerdir. Buna dayanarak hamile bireyler üzerindeki DIBP'nin etkilerini gelecek nesile aktarıldığı kararına varmışlardır (Ray vd., 2012).

Östrojenik endokrin bozucular grubunda yer alan DBP ile yapılan bir çalışmada, Ema ve diğerleri (2000), dişilerde endometriyum ve meme kanseri gelişiminde risk faktörü olduğunu ve endometriyum kalınlık artışını uyarın DBP'nin myometriyum kalınlığını azalttığını söylemişlerdir.

Hellwig ve diğerleri (1997), prenatal dönemde (doğum öncesi 6.-15. günler arası) 0, 40, 200, 1000 mg/kg/gün DEHP, DINP, DIPP ve DIDP'yi gavaj olarak sıçanlara uyguladıklarında, DIDP, DINP ve DEHP'nin yüksek dozda (1000 mg/kg/gün) embriyo ölümüne, fetal toksisiteye ve teratojeniteye neden olduğunu göstermişlerdir.

Yamasaki ve diğerleri (2009), gebe sıçanlara gebeliğin 6. gününden doğum sonrası 20. günler arasında 0, 20, 100 ve 500 mg/kg/gün dozlarında DCHP'yi oral olarak uyguladıklarında erkek yavrularda anogenital aralıkta kısalma, küçük testis ve azalmış yardımcı üreme bezi ağırlıkları gözlemişlerdir.

Gebeliğin 7. gününden 21. gününe kadar 10, 30,100 ve 300 mg/kg/gün Dietil heksil fitalat (DEHP) ile muamele edilen sıçanların 21. günündeki erkek fetuslarında testosteron seviyelerinde belirgin bir şekilde azalma görülürken, 100 ve 300 mg/kg/gün lük dozlara maruz kalan dişi sıçanlarda gonositler üzerinde histopatolojik etkiler gözlenmediği ifade edilmiştir (Borch vd., 2006).

Park ve diğerleri (2002) ise DEHP'in erkek sıçanlarda vücut ağırlığının, testiküler ağırlığın ve testiste çinko konsantrasyonunun düşmesine; spermatojenik hücrelerde apoptoza ve kitlesel kayıplara neden olduğunu göstermişlerdir.

Bazı araştırmacılar fitalata maruz kalan sıçan fetuslarında testosteron seviyelerinin baskı altına alınmasının büyük ihtimalle steriojenetik olarak görev alan reseptör ve enzimlerin işlevlerindeki azalma yüzünden meydana gelmiş olabileceği belirtilerek, dolayısı ile azalan testosteron seviyesinin erkek üreme sisteminin gelişiminin engellenmesinde etkili olduğunu söylemişlerdir. Ayrıca, fitalatların peroksizom çoğalmasına neden olduğu (Reddy ve Lalwani, 1983; Barber vd., 1987; Corton vd., 2000), DEHP gibi bazı peroksizom proliferatörlerinin (PPs) kemirgenlerde karaciğer tümörlerinin sıklığını artırdığı ve bu bileşiklerin kimyasal kanserojenlerin yeni bir sınıfını oluşturduğunu öne sürülmüştür (Reddy vd., 1980; NTP, 1982; Reddy ve Lalwani, 1983).

Lake ve diğeri (1982), sıçanlara 7 gün boyunca 500-2500 mg/kg/gün dozda uyguladıkları DHP'nin karaciğerde büyüme yaptığını ve hepatik ksenobiyotik metabolizmasındaki bazı parametreleri uyardığını göstermişlerdir. Mann ve diğeri, (1985), sıçanları besin içine 20,000 ppm DHP ile beslemişler ve 3, 5 ve 10 gün sonra hayvanların karaciğerlerini histopatolojik olarak incelemişler, DHP'nin karaciğerde merkezi venlerin çevresinde büyük yağ damlacıklarının oluşmasına ve karaciğer ağırlığının artmasına neden olduğunu saptamışlardır.

Shehata ve diğeri (2013), DEHP ve Trioktil trimellitat (TOTM)'nin karaciğer üzerindeki etkilerini araştırdıkları çalışmada, 36 albino sıçan, kontrol grubu, 300 mg/kg DEHP ve 300 mg/kg TOTM verilen grup olarak ayrılmıştır. Bu kimyasallar sıçanlara 4 hafta boyunca oral yolla verilmiş ve oluşan değişiklikleri gözlemlemişlerdir. DEHP verilen hayvanların karaciğerinde fokal değişiklikler, lobül kaybı ile birlikte hücrel periportal ve yağlı infiltrasyonlar saptamışlardır.

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Hayvanlar- Deneysel plan

Çalışma ADÜ-Hayvan Deneyleeri Yerel Etik Kurulundan izin alındıktan sonra yapılmış (HADYEK karar no: 2013/006) ve deney hayvanlarının bakımına ilişkin Hayvan Etik Kurulu uygulamalarına özen gösterilmiştir.

Çalışmada Adnan Menderes Üniversitesi, Veteriner Fakültesi deney hayvanları üretim ve deneysel araştırma laboratuvarından temin edilen, eşeyssel olgunluğa erişmiş, 2-3 aylık, yaklaşık 200-300 gr ağırlığında toplam 40 adet (20 dişi 20 erkek) *Wistar albino* sıçanlar kullanılmıştır.

Sıçanlar deney süresi boyunca 12/12 saat aydınlık/karanlık ışıklandırması olan, sıcaklığı $21\pm 2^{\circ}\text{C}$ ve nemi ise % 50-55 olarak ayarlanmış odalarda ve şeffaf kafeslerde barındırılmıştır. Standart yem ve içme suyu ad libitum olarak verilmiştir (Şekil 1).



Şekil 3.1. Çalışmada kullanılan denek yemleri ve suları.

Rastgele seçilen hayvanlar öncelikle kontrol ve deney grubu olarak ayrılmıştır. Kontrol grupları kendi aralarında herhangi bir madde uygulanmayan kontrol grubu (n: 5 - 3♂, 2♀) ve mısır yağı verilen kontrol grubu (n: 5 - 3♂, 2♀) olarak ikiye ayrılmıştır.

Deney grupları ise aşağıdaki şekilde oluşturulmuştur.

1. **Grup:** 0.25 ml/Kg DIBP verilen grup (n:10 - 5♂, 5♀)
2. **Grup:** 0.5 ml/Kg DIBP verilen grup (n:10 - 5♂, 5♀)
3. **Grup:** 1 ml/Kg DIBP verilen grup (n:10 - 5♂, 5♀)



Şekil 3.2. Çalışma grupları

Deneyde kullanılan DIBP'in (CAS No: 84-69-5) uygulama dozu literatürde belirtilen LD50 dozu (sıçanlar için, oral 10.400 mg/kg vücut ağırlığı) esas alınarak belirlenmiştir (European Commission 2000, 2004). Mısır yağı ile karıştırılarak hazırlanan DIBP'in belirlenen dozları deney gruplarındaki hayvanlara, OECD'nin (1995) 407 nolu rehberinde açıklandığı gibi, 28 gün boyunca her gün oral gavaj yöntemi ile verilmiştir. Deneyin sonunda kontrol ve deney gruplarına ait tüm hayvanlar anestezi altında servikal dislokasyon ile sakrifiye edilmiştir.

3.2. Histolojik Yöntem

Işık mikroskopik incelemeler için deney hayvanlarından alınan karaciğer doku örnekleri Saint Marie tespit solüsyonu ile +4°C'de 24 saat tespit edildikten sonra dehidre edilmek için dereceli alkol serilerinden geçirilmiştir. Ksilol ile şeffaflaştırılmış ve sıvı parafinde 58°C etüvde bir gece bekletildikten sonra parafin bloklar elde etmek için kalıplara dökülmüştür. Histolojik incelemeler için tespit edilmiş ve parafine gömülmüş dokulardan Rotary mikrotomla 5-7µ kalınlığında alınan kesitler histolojik genel yapı için Hematoksilin-Eosin (Mayer's), bağ dokusu için Gomori trikrom, hepatositlerde depolanan glikojen için Periodik asit Schiff (PAS) ile boyanmıştır (Bancroft ve Cook, 1994). Boyanan kesitler daimi preparat haline getirilmek için entellan ile kapatılmıştır. Çalışılan doku örneklerinin hazırlanan preparatları mikroskopta (Olympus BX51) incelenerek farklı büyütme oranlarında fotoğrafları (Olympus E-330 digital kamera) çekilmiştir.

Çalışmanın bitiminde yapılan incelemeler sonucunda deney grubundan elde edilen bulgular kontrol grubu ile karşılaştırılarak değerlendirilmiş ve literatür bilgileri ile tartışılmıştır.

4. BULGULAR

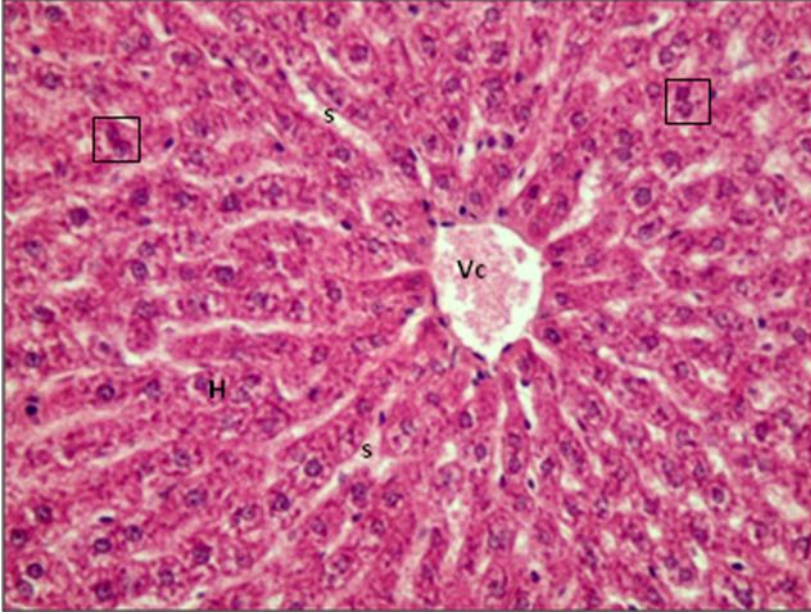
Çalışmada rutin histolojik yöntemlerle hazırlanıp boyanan *Wistar albino* cinsi sıçan karaciğer dokusu preparatları incelenmiş, önemli olarak tespit ettiğimiz bulgular fotoğraflanmıştır.

Histolojik incelemelerde kontrol ve mısır yağı kontrol grupları arasında histolojik açıdan farklılık olmadığı görülmüş, bu nedenle kontrol grubu temel alınmış ve bu doğrultuda histopatolojik değerlendirmeler yapılmıştır.

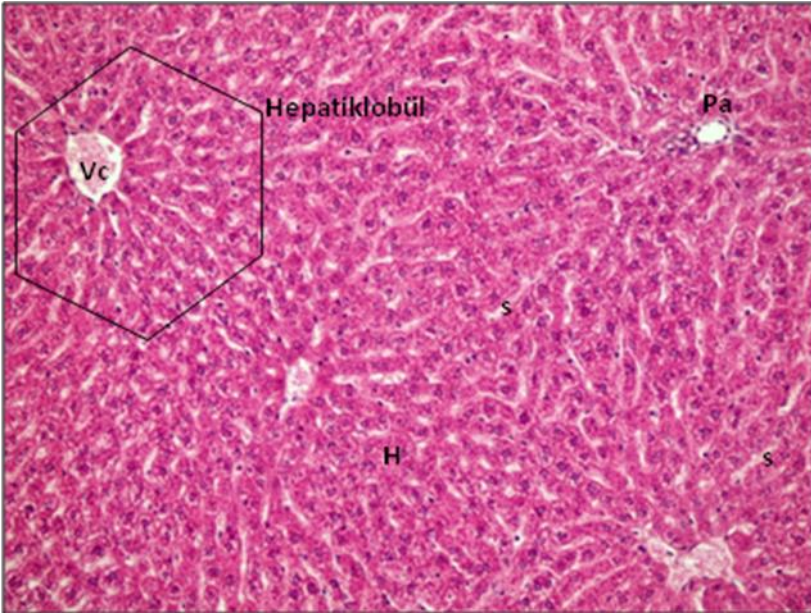
Yapılan incelemeler sonucunda, sıçanlara oral olarak 28 gün süreyle farklı dozlarda Diisobutil fitalat (DIBP) uygulanan gruplarda, DIBP'in karaciğer dokusunda geri dönüşümü olmayan ciddi histopatolojik değişikliklere yol açtığı tespit edilmiştir.

4.1. Kontrol Grupları

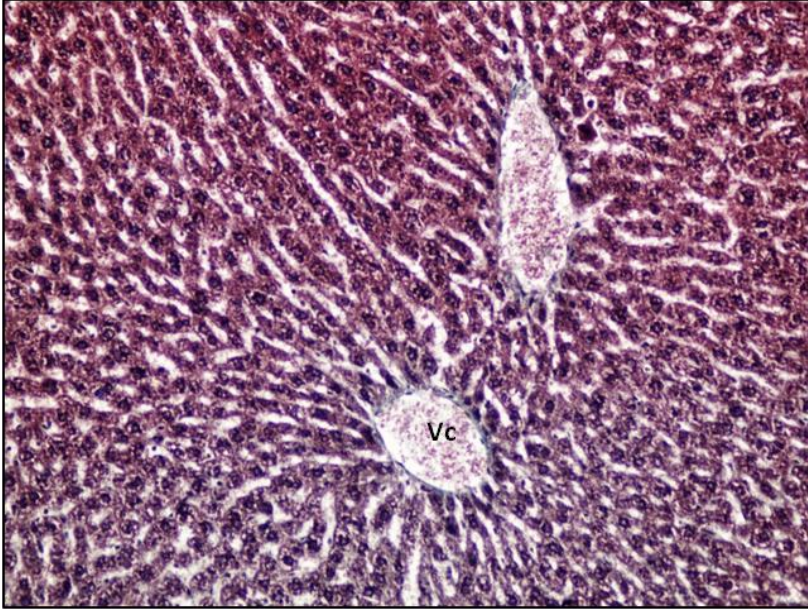
Kontrol grubuna ait sıçanların karaciğer dokularından alınan Hematoksilen-eozin ve Gomori trikrom tekniği ile boyanan kesitlerde az miktarda stromaya sahip, parankimal hücrelerden zengin lobulusun merkezinde vena centralis, buradan ışınsal olarak uzanan hücre kordonları ve bu kordonlar arasında sinüzoidler yer almaktadır (şekil 4.1-7). Sinüzoid duvarı yassı çekirdekleri ile tanınan endotel hücreleri ve fagositoz özelliği olan Kupffer hücreleri bulunmaktadır (şekil 4.4). Parankimayı oluşturan poligonal biçimli hepatositler ökromatik, iri, yuvarlak ve merkezi yerleşimli genellikle tek, bazıları ise çift nükleus içermektedir (şekil 4.1,2). Hepatik lobulusun köşelerinde portal triad olarak adlandırılan hepatik arter, portal ven ve safra duktusu içeren portal alan bulunmaktadır (şekil 4.4,5). Periodik asit Schiff reaksiyonu uygulanmış kesitlerde, lobulusun hem merkezinde hem de periferinde yer alan hepatositler yoğun glikojen partikülleri içermektedir (şekil 4.6,7).



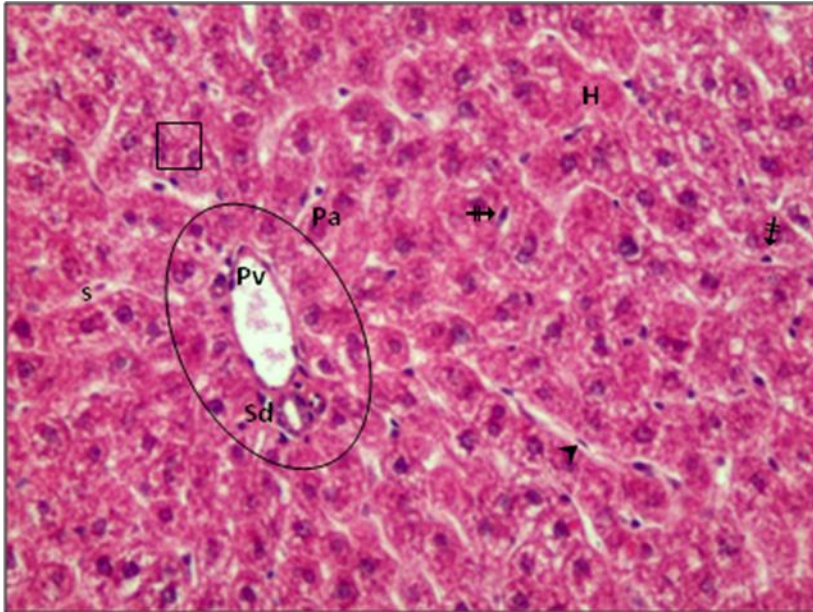
Şekil 4.1. Kontrol grubu karaciğer dokusunda vena centralis (Vc) etrafında ışnsal dizilim gösteren hepatosit kordonları (H). s; sinüzoid, □ çift nukleus. HE, 40X.



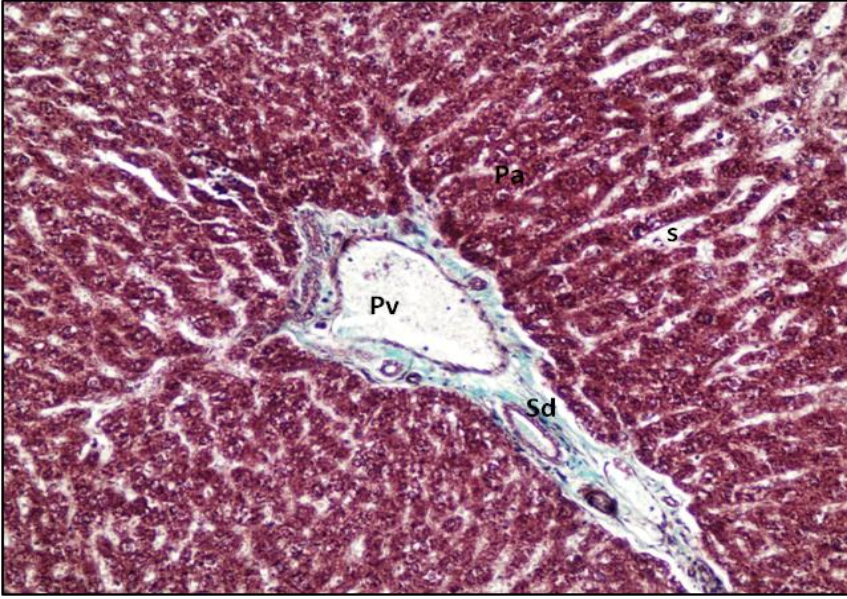
Şekil 4.2. Kontrol grubu sıçan karaciğer parankimasından genel görünüm. Pa; Portal alan, Vc; vena centralis, H; hepatosit, s; sinüzoid. HE, 20X.



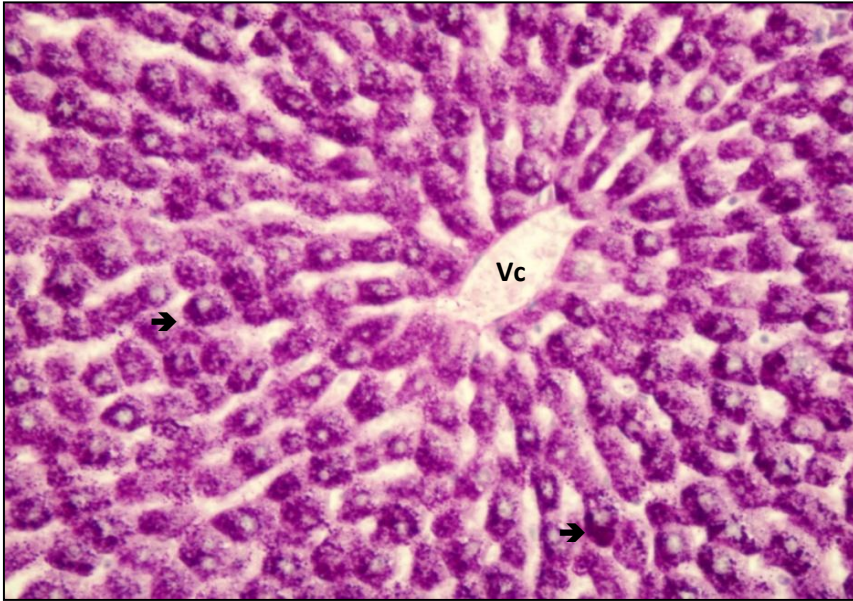
Şekil 4.3. Kontrol grubu sıçan karaciğer dokusu. Vc; vena centralis. Gomori trikrom, 20X.



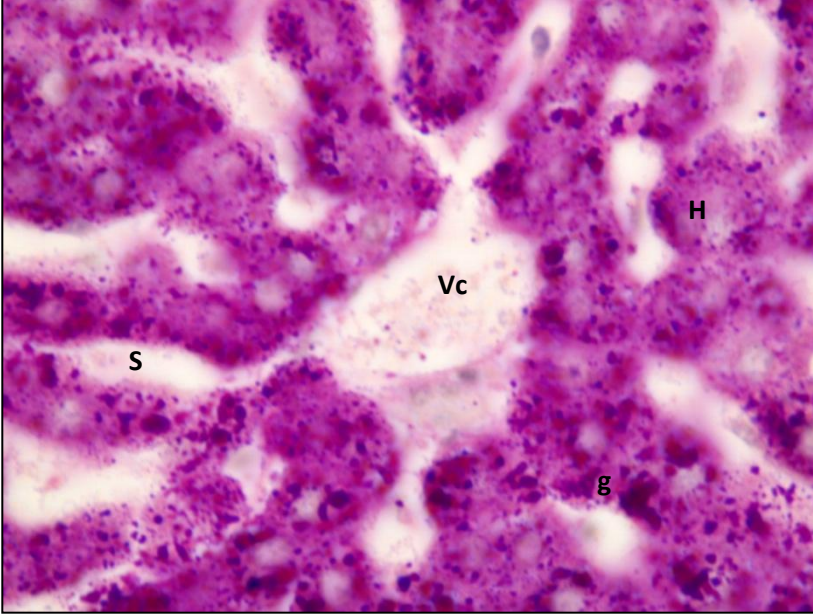
Şekil 4.4. Kontrol grubuna ait karaciğer dokusunda portal alan (Pa) ve çevresindeki hepatositler (H), sinüzoid (s) duvarında endotel (▶) ve Kupffer hücreleri (K) görülmektedir. Pv; portal ven, Sd; safra duktusu, çift nukleus. HE, 40X.



Şekil 4.5. Kontrol grubu sıçan karaciğer dokusu. Pa; Portal alan, Sd: Safra duktusu, Pv; Portal ven s: sinüzoid. Gomori trikrom, 20X.



Şekil 4.6. Kontrol grubu karaciğer dokusunda çoğu hepatositlerin yoğun glikojen (→) depoladığı görülmektedir. Vc; Vena centralis, H; hepatosit, s; sinüzoid. PAS, 40X.



Şekil 4.7. Büyük büyütmede kontrol grubu yoğun glikojen içeren hepatositler görülmektedir. Vc; Vena centralis, g; glikojen, H; hepatosit, s; sinüzoid. PAS, 100X.

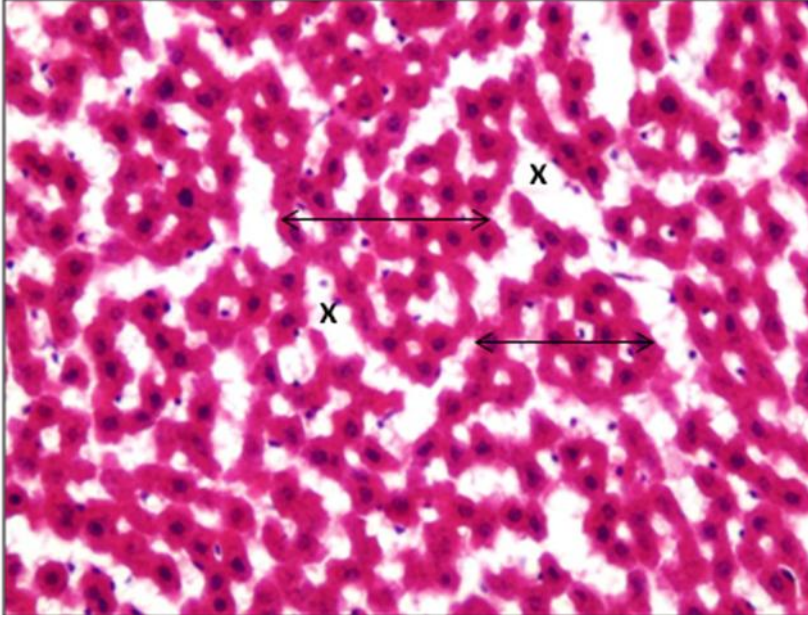
4.2. Deney Grupları

0,25 ml/kg/gün DIBP verilen sıçan karaciğerinin histolojik kesitlerinde; bazı sinüzoidlerin genişlediği (şekil 4.8-11) ve bu nedenle bazı alanlarda hepatositlerin ışınal düzeninin kısmi olarak bozulduğu görülmüştür (şekil 4.8). Aynı zamanda portal alanlarda ve parankimanın farklı bölgelerinde lökosit infiltrasyonu izlenmiştir (şekil 4.12,13). Hepatik damarların bazılarında ödem (şekil 4.12-15) ve konjesyon saptanmıştır (şekil 4.9). Büyük hepatik damarlara yakın hepatositlerde boyanma farklılıkları ve kontrol grubuna göre vena centralis ve portal alan etrafındaki bağ dokusunda artış belirlenmiştir (şekil 4.14,15). Genellikle damar çevrelerinde nekrotik alanların oluşması dikkat çekicidir (şekil 4.16). Özellikle perinükleer alanda olmak üzere hepatosit sitoplazmasında vakuolizasyon (şekil 4.17) görülmüş, hepatosit nükleuslarının şekillerinin bozulduğu ve boyanma farklılıkları olduğu tespit edilmiştir (şekil 4.17,18). Yapılan PAS reaksiyonunda ise hepatositlerde glikojen miktarının azaldığı izlenmiştir (şekil 4.10,11,19).

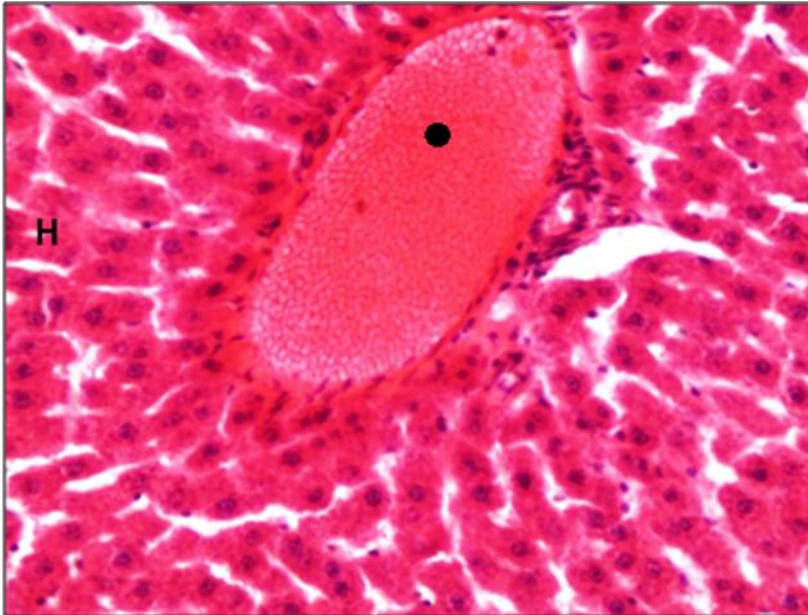
0.5 ml/kg/gün DIBP'a maruz kalan deney hayvanlarının karaciğer kesitlerinde sinuzoidlerde genişleme ve buna bağlı olarak hepatosit dizilimlerinde bozulma genel bir bulgudur (şekil 4.20). Birçok hepatik damarda nekroz (şekil 4.21,22), ödem (şekil 4.21-24) ve geniş parankimal nekrotik alanlarda konjesyon izlenmiştir (şekil 4.20). Özellikle büyük hepatik damarlara yakın hepatositlerin asidofilik sitoplazmaya sahip oldukları görülmüştür (şekil 4.20,22). Gomori trikrom boyamada damar çevrelerindeki hepatositlerde boyanma farklılıkları (şekil 4.24) ve hepatik damar yapılarında bozulma ve bağ dokusunda artış tespit edilmiştir (şekil 4.25). Hepatosit nükleuslarının şekillerinde bozulma ve boyanma farklılıkları bu deney grubunda da sıklıkla gözlenmiştir (şekil 4.26,27). PAS boyanmış kesitlerde bazı hepatositlerin glikojen içerdikleri, birçok hepatositin partiküler glikojene sahip oldukları pek çok hepatositte ise glikojen depolanmadığı belirlenmiştir (şekil 4.28,29).

1 ml/kg/gün DIBP uygulanan gruba ait hayvanların karaciğer dokusu kesitlerinde sinüzoidlerin diğer gruplara göre oldukça genişlediği (şekil 4.30-32,35,39), hepatosit kordonlaşma yapısının bozulduğu saptanmıştır (şekil 4.33). Birçok hepatik arter ve merkezi/portal vende ödem (şekil 4.30,31,33), konjesyon (şekil 4.34) ve parankimanın farklı yerlerinde eozinofilik sitoplazmalı piknotik nükleuslu hepatositler tespit edilmiştir (şekil 4.31), ayrıca küçük lenfosit hücre topluluklarına da rastlanmıştır (şekil 4.35). Parankimanın pek çok yerinde, özellikle damarlara yakın bölgelerde fokal hepatoselüler nekroz izlenmiştir. (şekil 4.34,36). Nekrotik alanlara yakın bulunan hepatositlerde artmış sitoplazmik eozinofili dikkati çekmiştir (şekil 4.36). Çok sayıda hepatositin nükleuslarında ise boyanma farklılıkları ve şekil değişiklikleri görülmüştür (şekil 4.35). Aynı zamanda Gomori trikrom boyamada hepatik damar çevresindeki hepatositlerde belirgin boyanma farklılıkları ve damar çevrelerinde bağ dokusu artışı tespit edilmiştir (şekil 4.37,38). Hepatositlerin glikojen depolama fonksiyonunu belirlemek için yapılan PAS boyamada çoğu hepatositte depolanan glikojen miktarı oldukça azalmıştır (şekil 4.39,40).

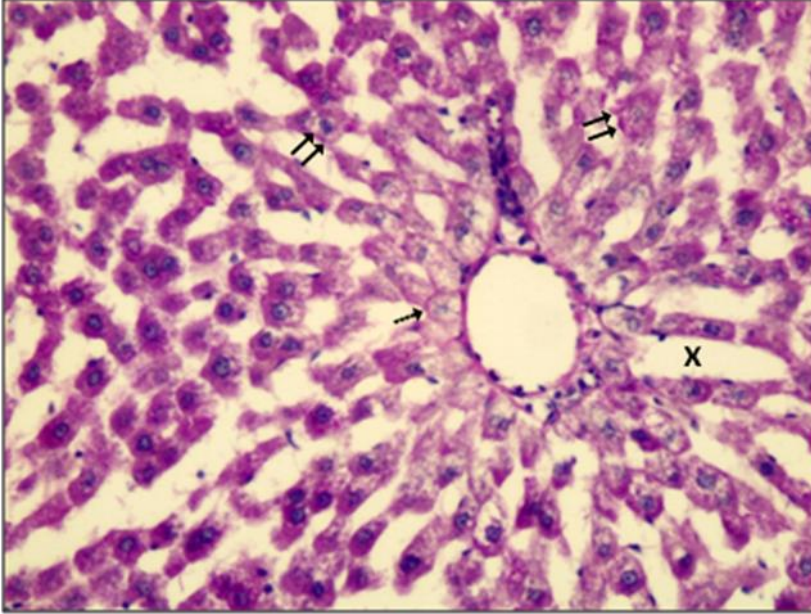
Kontrol ve deney grubundaki parametreler Çizelge 4.1.'de belirtilmiştir.



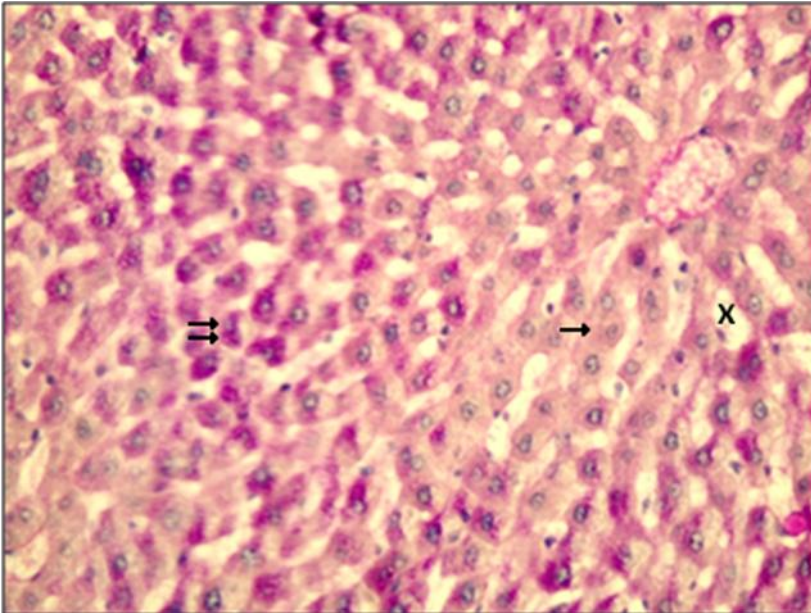
Şekil 4.8. 0,25 ml/kg/gün DIBP verilen sıçan karaciğer dokusunda sinüzoidlerde genişleme (x) ve hepatosit kordonlaşmasında bozulma (↔). HE, 40X.



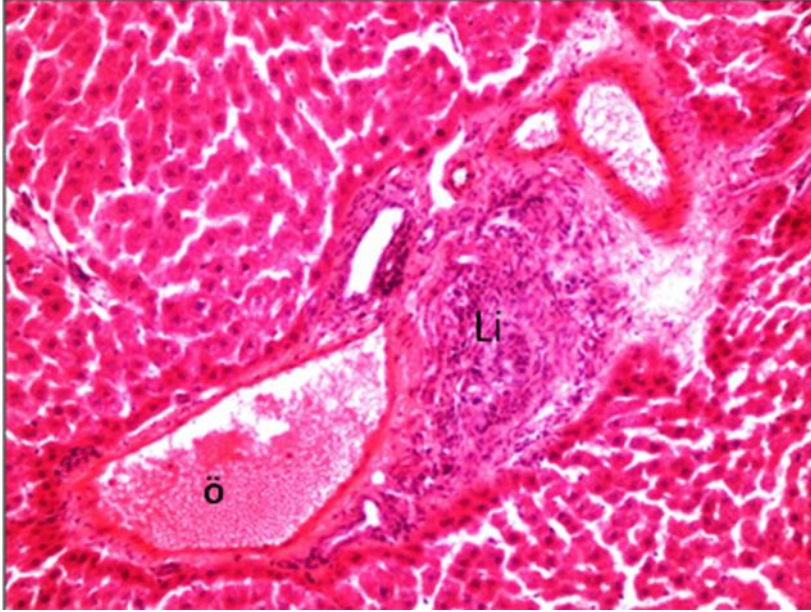
Şekil 4.9. 0,25 ml/kg/gün DIBP verilen sıçan karaciğeri. Merkezi vendede konjesyon (●) izlenmektedir. H; hepatosit. HE, 40X.



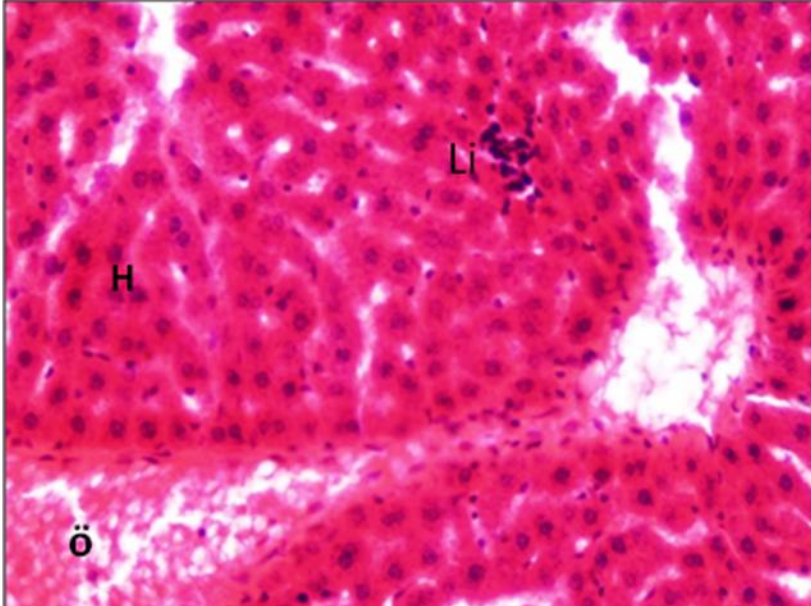
Şekil 4.10. 0,25 ml/kg/gün DIBP'ye maruz kalan sıçan karaciğer dokusunda damar çevresinde glikojen içermeyen (⇔⇔) ve az miktarda glikojen depolayan hepatositler (⇔). x; sinüzoidlerde genişleme. PAS, 40X.



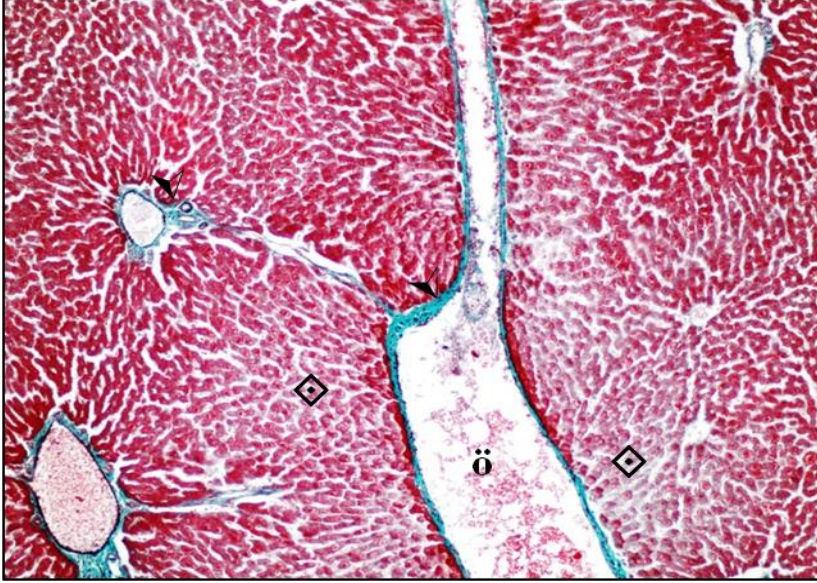
Şekil 4.11. 0,25 ml/kg/gün DIBP ye maruz kalan karaciğer kesitinde kısmen glikojen depo eden (⇔⇔) ve glikojen depo etmeyen hepatositler (⇔). x; Sinüzoidlerde genişleme. PAS, 40X.



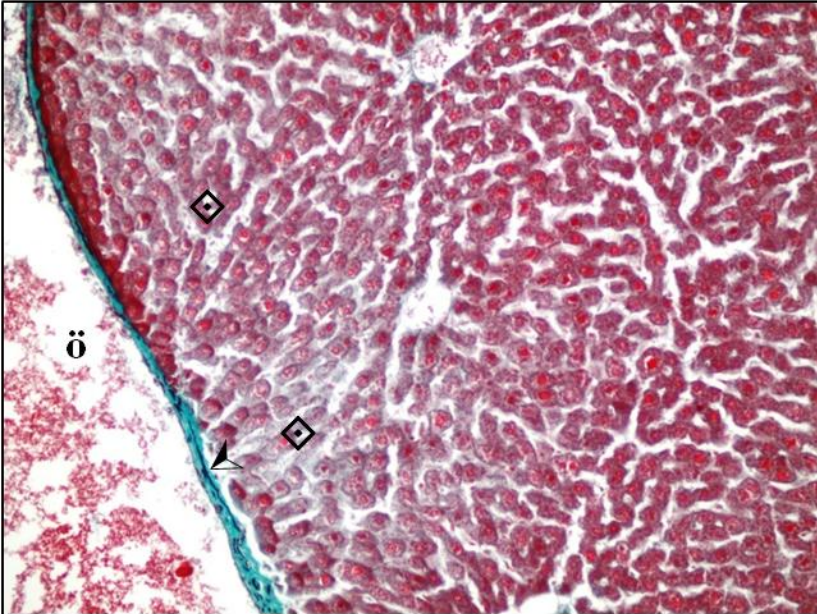
Şekil 4.12. 0.25 ml/kg/gün DIBP verilen gruba ait karaciğer dokusunun portal alanlarda lenfosit infiltrasyonu (Li), portal venlerde ödem (ö) görülmektedir. HE, 10X.



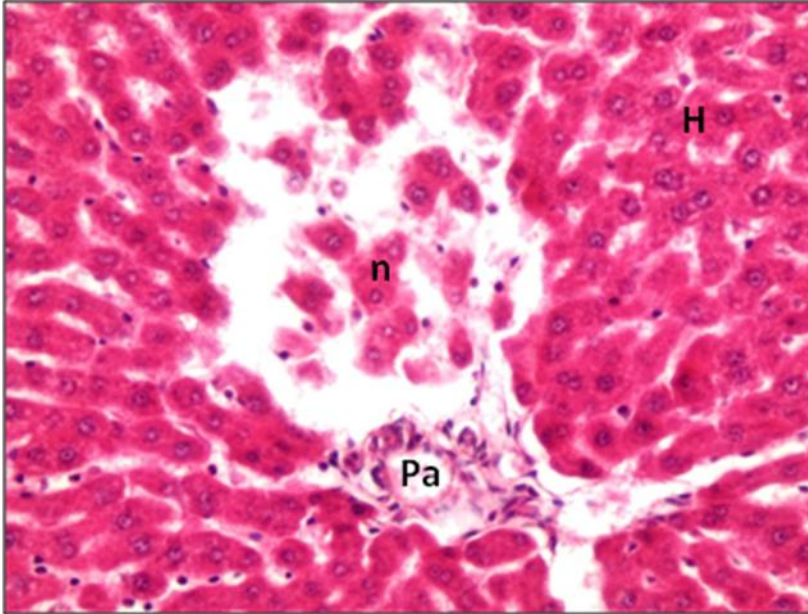
Şekil 4.13. 0,25 ml/kg/gün DIBP' ye maruz kalan sıçan karaciğer dokusunda görülen lenfosit infiltrasyonu (Li) ve damarlarda ödem (ö). H; hepatosit . HE, 40X.



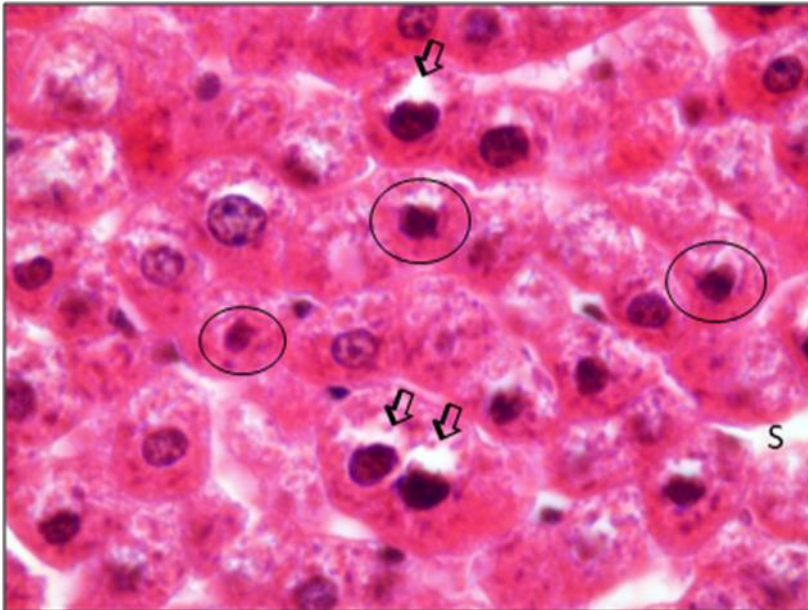
Şekil 4.14. 0,25 ml/kg/gün DIBP' ye maruz kalan sıçan karaciğer dokusunda damarlara yakın hepatositlerde boyanma farklılıkları görülmektedir (◊). ö; ödemli hepatik damarlar, ➤; bağ dokusu artışı. Gomori trikrom, 10X.



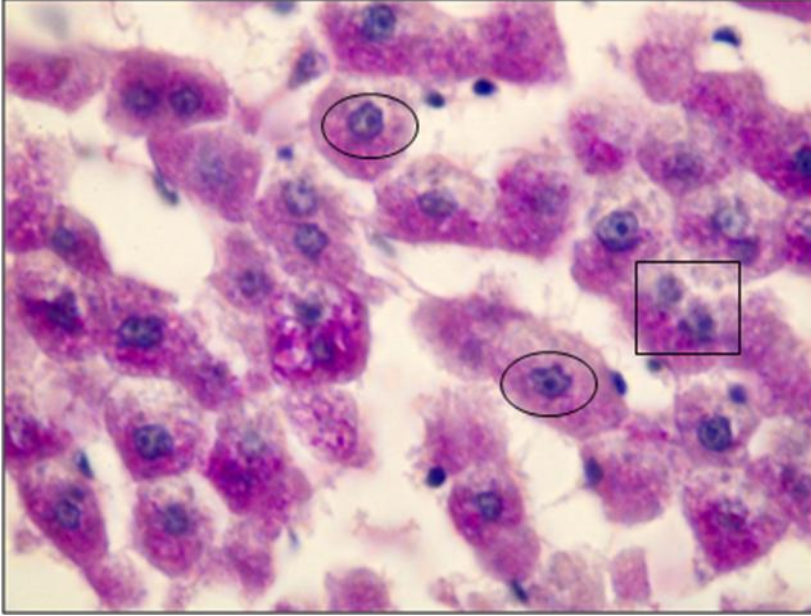
Şekil 4.15. 0,25 ml/kg/gün DIBP' ye maruz kalan grupta damar etrafındaki hepatositlerin boyanma farklılıkları olduğu görülmektedir (◊). ö; hepatik damarlarda ödem, ➤; bağ dokusu artışı. Gomori trikrom, 20X.



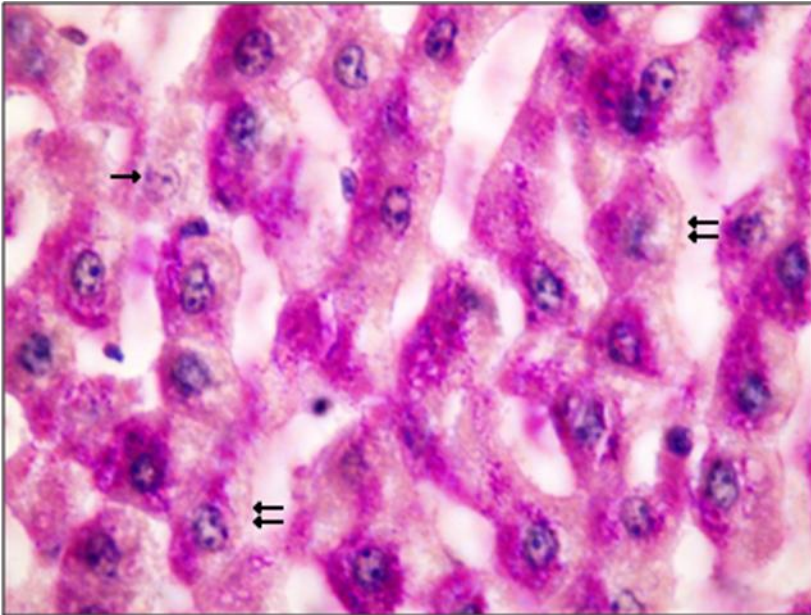
Şekil 4. 16. 0,25 ml/kg/gün DIBP'ye maruz kalan grupta portal alana yakın bölgede parankimal nekroz (n). Pa; portal alan, H; hepatosit. HE, 40X.



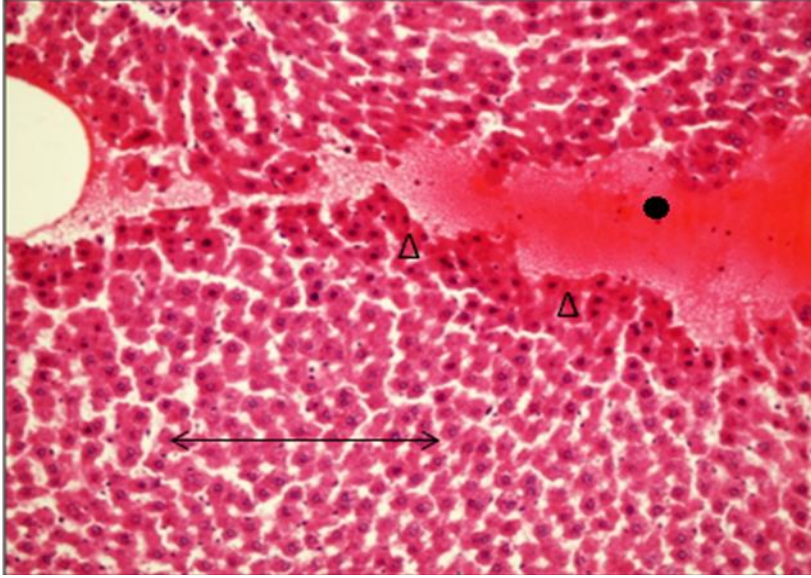
Şekil 4.17.0,25 ml DIBP'ye maruz kalan grupta hepatosit sitoplazmasında vakuolizasyon (⇔), şekilleri bozulan ve boyanma farklılığı gösteren hepatosit nükleusları (○) görülmektedir. s; sinüzoid. HE, 100X.



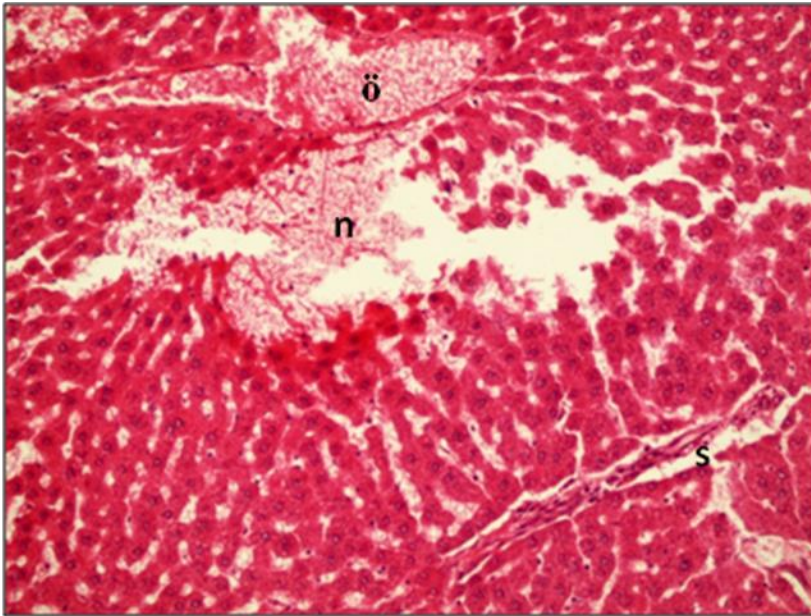
Şekil 4.18. 0,25 ml/kg/gün DIBP'ye maruz kalan grupta kısmen glikojen depolayan çift nükleuslu hepatositler (□) ve bazı hepatosit nükleuslarında şekil değişiklikleri görülmektedir (○). PAS, 100X.



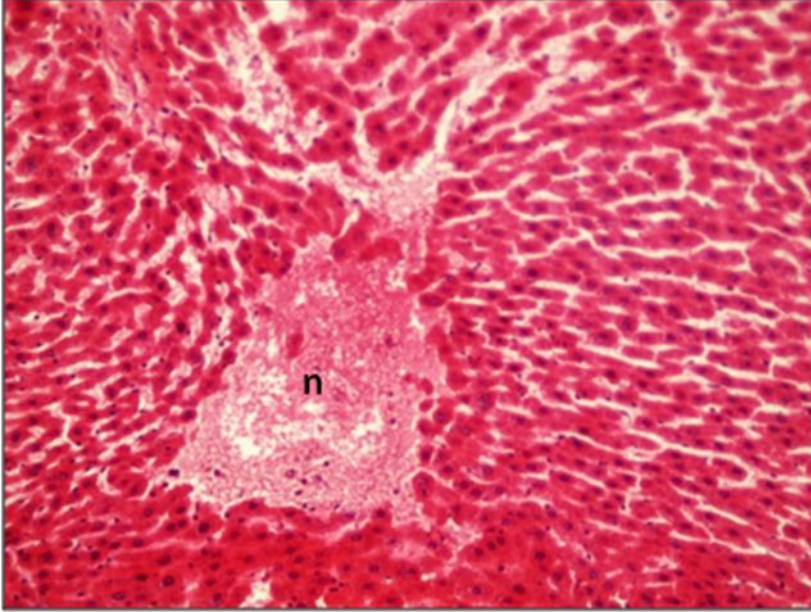
Şekil 4.19. 0,25 ml/kg/gün DIBP' ye maruz kalan karaciğer kesitinde glikojen içermeyen hepatositler (→) ve az miktarda glikojen içeren hepatositler (⇨) görülmektedir. PAS, 100X.



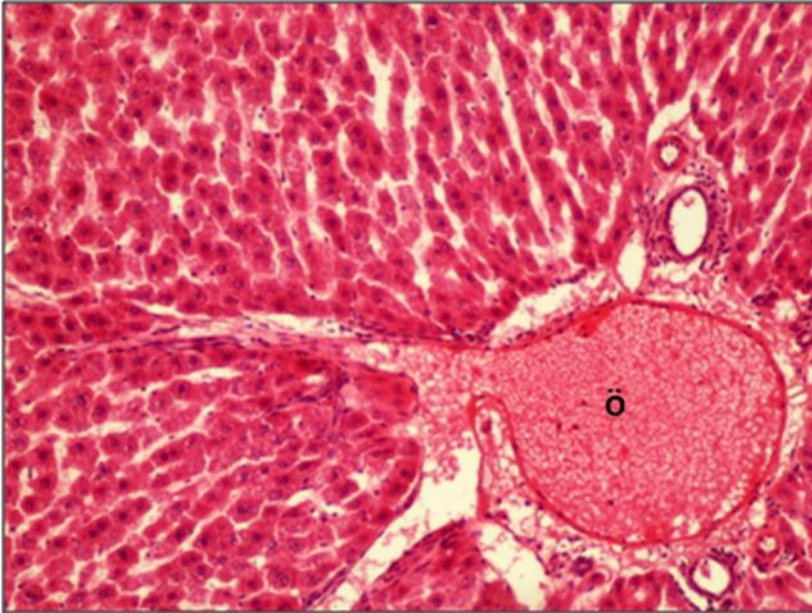
Şekil 4.20. 0,5 ml/kg/gün DIBP'ye maruz kalan sıçan karaciğer dokusu genel görüntüsünde, eosinofilik sitoplazmalı hepatositler (Δ), konjesyon (●) ve hepatosit kordonlaşmasında bozulma (↔) görülmektedir. HE, 20X.



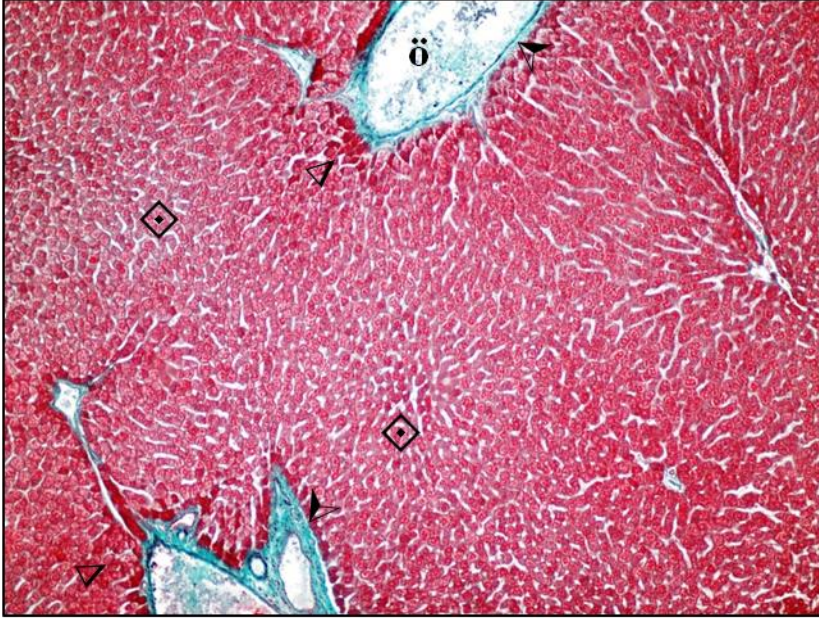
Şekil 4.21. 0,5 ml/kg/gün DIBP'ye maruz kalan gruptaki karaciğer kesitinde oldukça geniş fokal nekrotik alanlar (n) ve bunlara yakın yerlerdeki damarlarda oluşan ödem (ö) görülmektedir. s; sinüzoid. HE, 20X.



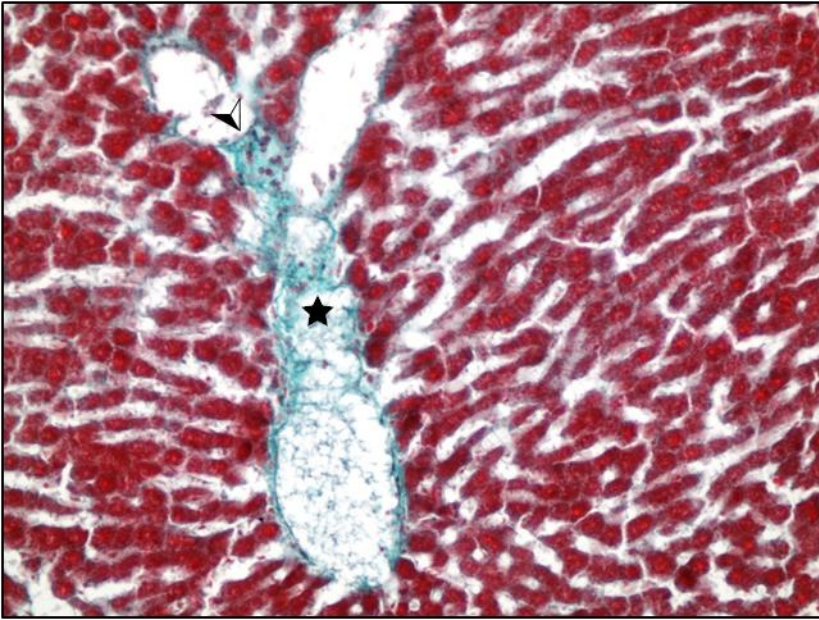
Şekil 4.22. 0,5 ml/kg/gün DIBP'ye maruz kalan sıçan karaciğer dokusundaki hepatoselüler nekrotik alan (n) çevresinde artan eozinofilik sitoplazmaya sahip hepatositler (Δ). HE, 20X.



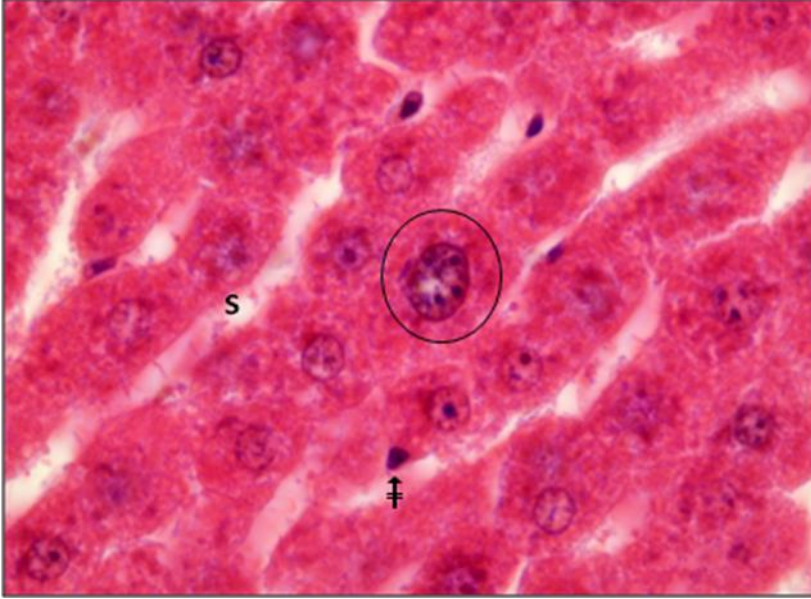
Şekil 4.23. 0,5 ml/kg/gün DIBP'ye maruz kalan gruptaki portal vende ve perivasküler alanda ödem görülmektedir (ö). HE, 20X



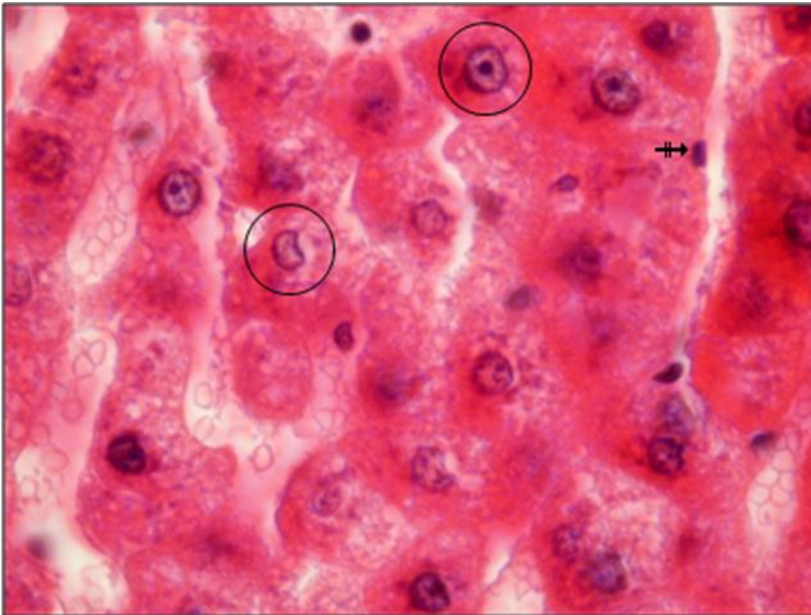
Şekil 4.24. 0,5 ml/kg/gün DIBP'ye maruz karaciğerdeki hepatositlerin boyanma farklılıkları (◇) ve damar eosinofilik sitoplazmalı hepatositler (Δ). ö; ödem, ➤; bağ dokusundaki artış. Gomori trikrom, 20X.



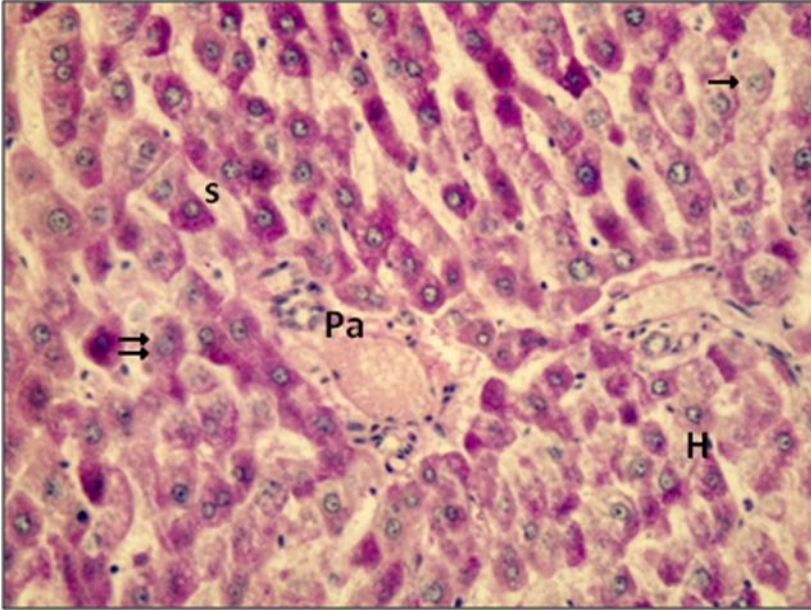
Şekil 4.25. 0,5 ml/kg/gün DIBP'ye maruz kalan sıçan karaciğer dokusunda damar duvarında bozulma (★) ve bağ dokusundaki artış (➤). Gomori trikrom, 20X.



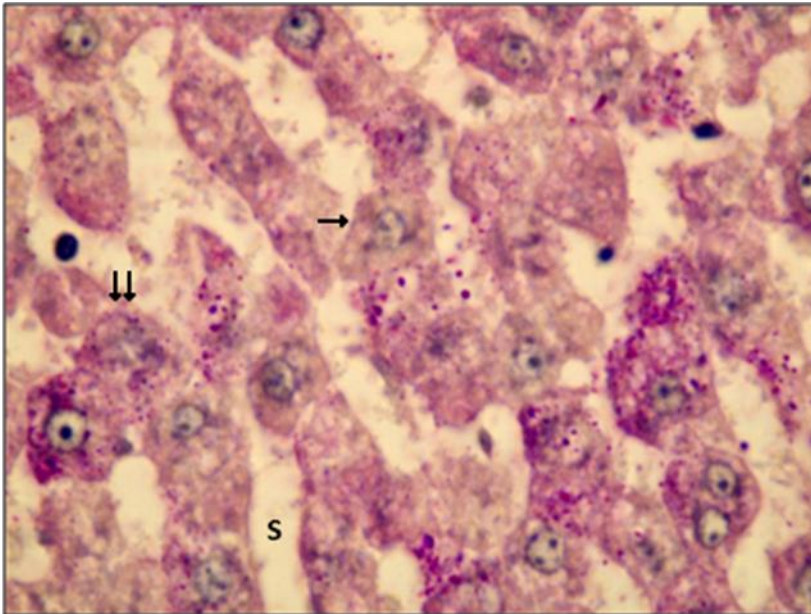
Şekil 4.26. 0,5 ml/kg/gün DIBP'ye maruz kalan sıçan karaciğer kesitinde hepatosit nükleuslarındaki şekil bozuklukları ve boyanma farklılıkları (○). s; sinüzoid, ‡; kupffer hücresi. HE, 100X.



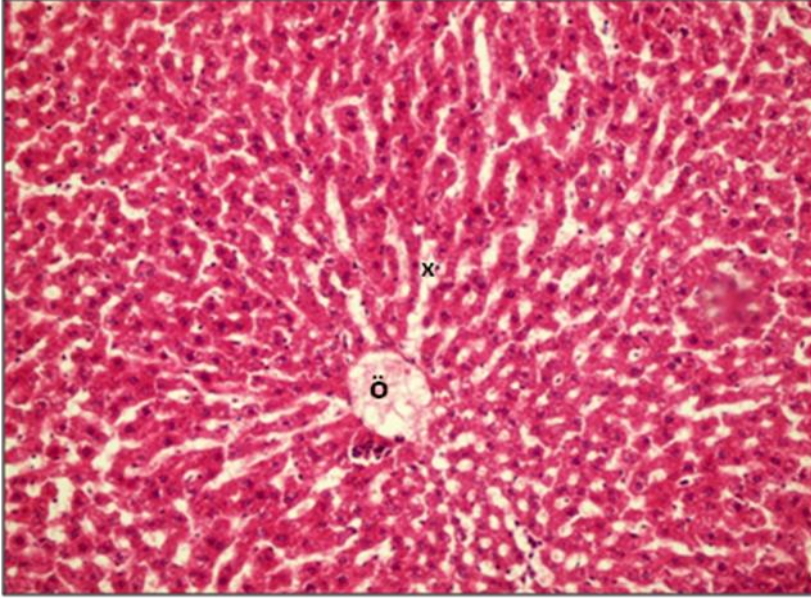
Şekil 4.27. 0,5 ml/kg/gün DIBP'ye maruz kalan grubun büyük büyültmesinde görünen hepatosit nükleuslarının boyanma farklılıkları ve şekil değişiklikleri (○). ‡; kupffer hücresi. HE, 100X.



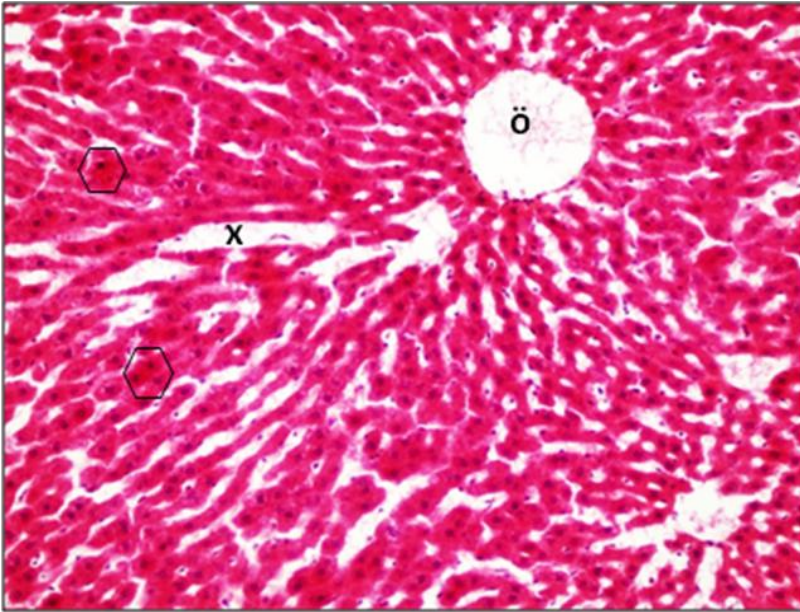
Şekil 4.28. 0,5 ml/kg/gün DIBP'ye maruz kalan gruptaki az glikojen depolayan hepatositler (⇔) ve glikojen içermeyen hepatositler (→) görülmektedir. Pa; portal alan, H; hepatosit, s; sinüzoid. PAS 40X.



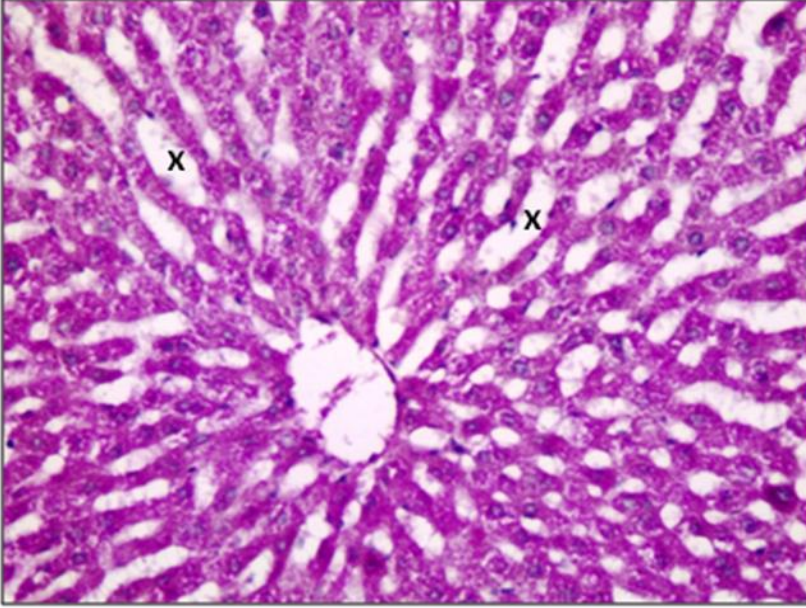
Şekil 4.29. 0,5 ml/kg/gün DIBP'ye maruz kalan sıçan karaciğeri kesitinde az glikojen depolayan hepatositler (⇔) ve glikojen depo etmeyen hepatositler (→) görülmektedir. s; sinüzoid. PAS, 100X.



Şekil 4.30. 1 ml/kg/gün DIBP'ye maruz kalan karaciğer parankimasında genişlemiş sinüzoidler (x), vena centralisde ödem (ö). HE, 20X.



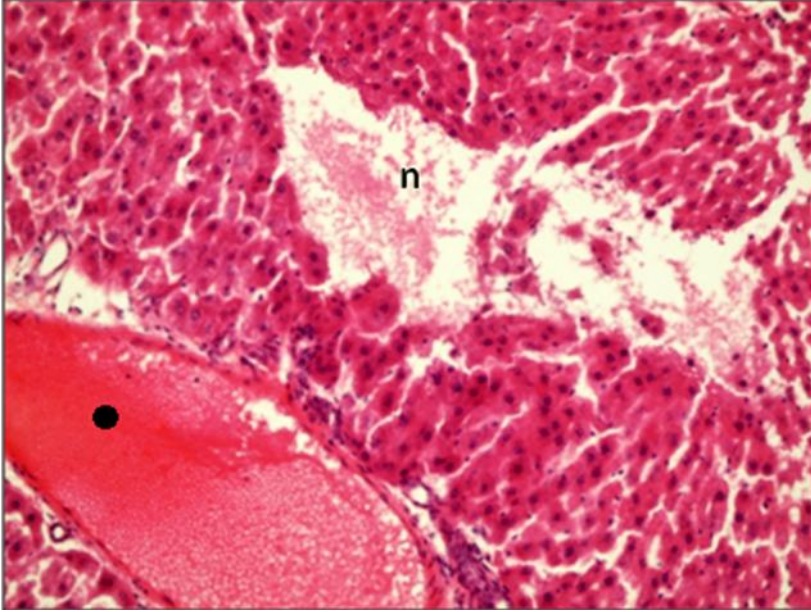
Şekil 4.31. 1 ml/kg/gün DIBP'ye maruz kalan sıçan karaciğerinin farklı bir kesitinde eozinofilik sitoplazmalı piknotik nükleuslu hepatositler (◻) görülmektedir. ö; ödemli ven, x; genişlemiş sinüzoidler. HE, 40X.



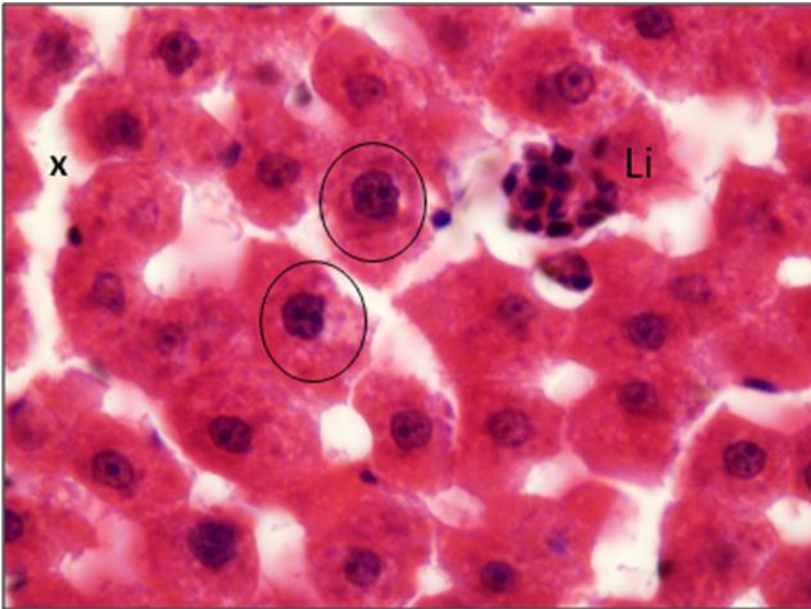
Şekil 4.32. 1 ml/kg/gün DIBP'ye maruz kalan karaciğer dokusunda genişlemiş sinüzoidler (x). Vc; vena centralis. PAS, 40X.



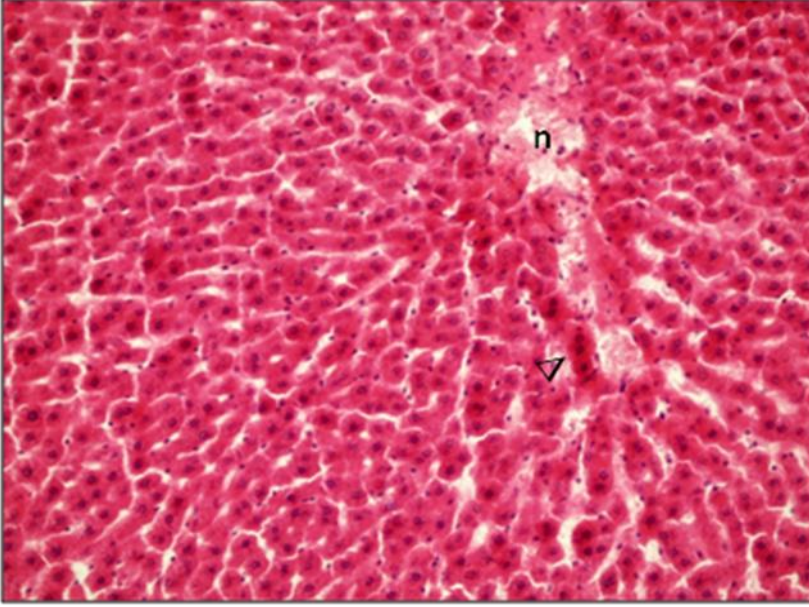
Şekil 4.33. 1 ml/kg/gün DIBP'ye maruz kalan sıçan karaciğer dokusu damarlarında ödem (ö), hepatosit kordonlaşmasında bozulma (↔). HE, 20X.



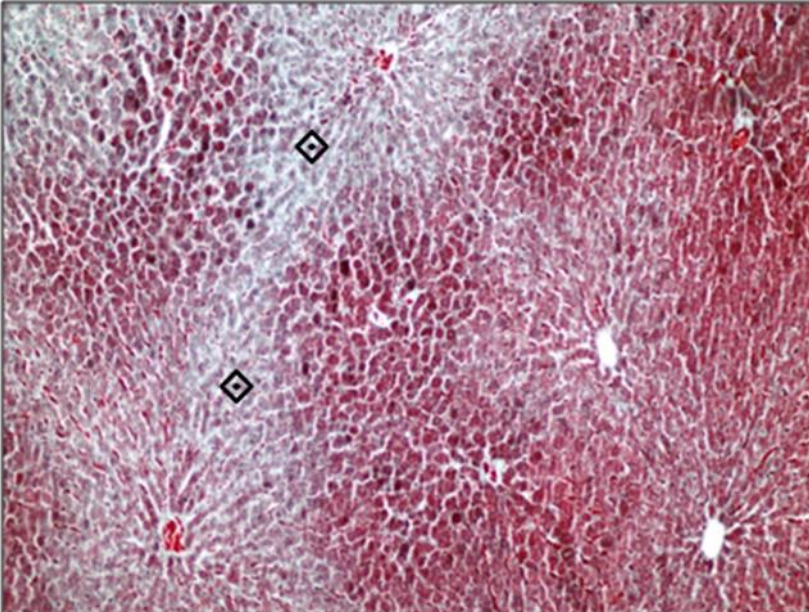
Şekil 4.34. 1 ml/kg/gün DIBP'ye maruz kalan sıçan karaciğerinde konjesyon (●) ve hepataselüler nekrotik alan (n) görülmektedir. HE, 20X.



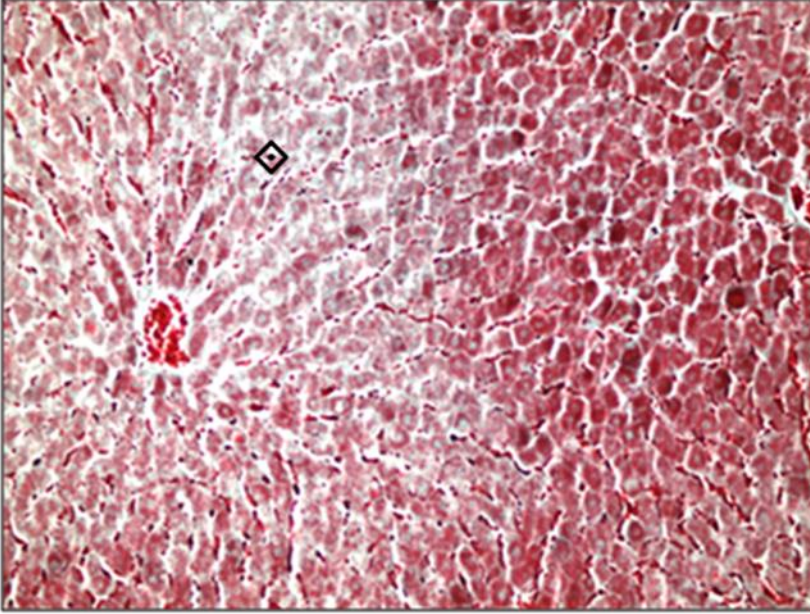
Şekil 4.35. 1 ml/kg/gün DIBP'ye maruz kalan sıçan karaciğeri. hepatosit nükleuslarında heterokromatikleşme ve şekil bozuklukları (○), sinüzoidlerde genişleme (x) ve lenfosit infiltrasyonu (Li) görülmektedir. HE, 100X.



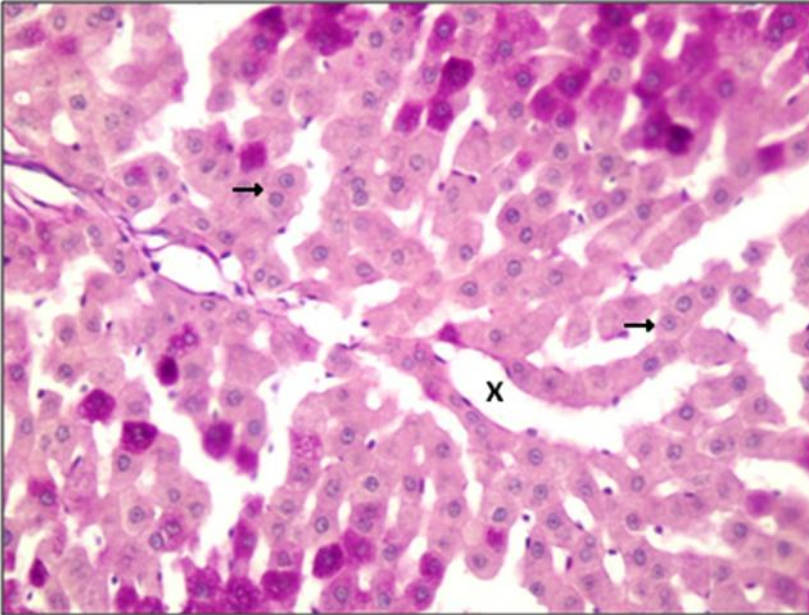
Şekil 4.36. 1 ml/kg/gün DIBP'ye maruz kalan sıçan karaciğer hepatositlerinde artan sitoplazmik eozinofili (Δ) ve fokal nekrotik alan (n). HE, 20X.



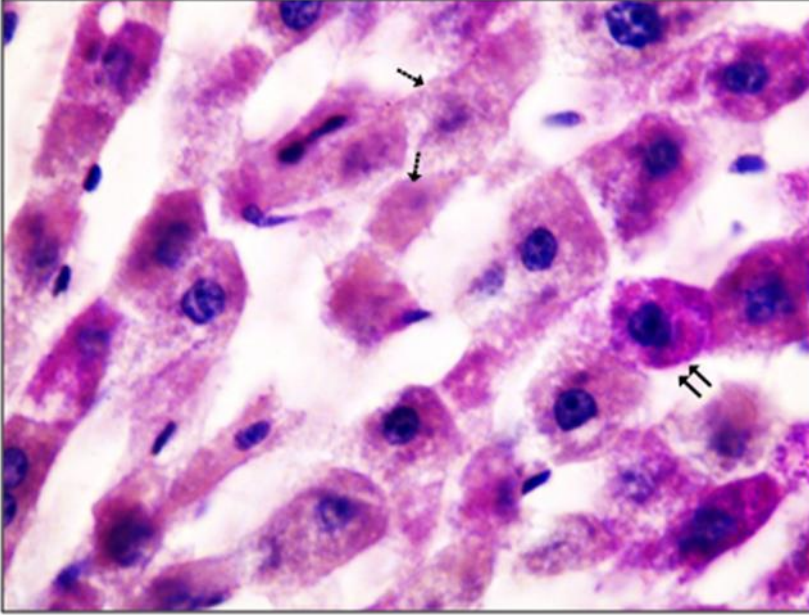
Şekil 4.37. 1 ml/kg/gün DIBP'ye maruz kalan gruba ait karaciğer hepatositlerinde boyanma farklılıkları (◇). Gomori trikrom, 10X.



Şekil 4.38. 1 ml/kg/gün DIBP'ye maruz kalan karaciğer parankimasındaki hepatositlerin boyanma farklılıkları (◊). Gomori trikrom, 20X.



Şekil 4.39. 1 ml/kg/gün DIBP'ye maruz kalan grupta glikojen içermeyen hepatositler (→) ve aralarında oldukça genişlemiş sinüzoidler (x). PAS, 40X.



Şekil 4.40. Büyük büyütmede 1 ml/kg/gün DIBP'ye maruz kalan grupta glikojen depolamayan hepatositler (→) ve kısmen glikojen depo eden hepatositlerin (⇔) görünümü. PAS, 100X.

Çizelge 4.1. Kontrol ve deney gruplarında yapılan boyalarla gözlenen histopatolojik parametreler.

Hematoksilen&Eozin Boyamasındaki Bulgular	Kontrol Grubu	0,25 ml DIBP	0,5 ml DIBP	1 ml DIBP
Sinüzoidlerde genişleme	-	+	++	++
Hepatosit kordonlaşmasında Bozulma	-	+	++	+++
Konjesyon	-	+	++	+++
Ödem	-	+	++	+++
Nekroz	-	+	++	+++
Lenfosit infiltrasyonu	-	+	++	++
Hepatosit nükleuslarındaki şekil değişiklikleri ve heterokromatikleşme	-	+	++	+++
Hepatosit sitoplazmasındaki vakuolizasyonlar	-	+	++	+++
Gomori Trikrom Boyamasındaki Bulgular				
Hepatik lobül etrafında bağ dokusu artışı	-	-	-	-
Vena centralis ve portal alanlar etrafındaki bağ dokusu artışı	-	+	++	+++
Hepatositlerin boyanma farklılıkları	-	+	++	++++
PAS Reaksiyonundaki Bulgular				
Hepatositlerin glikojen depolama miktarındaki azalma	-	+	++	+++

(-; herhangi bir etki görülmeyen, +; az derecede görülen, ++; orta derecede görülen, +++; sık derecede görülen, ++++; çok sık derecede görülen)

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Teknoloji ve modern üretim tekniklerinin sonucu olarak, son 50 yıl boyunca çeşitli kimyasallar, başta tarımsal üretimin artırılması olmak üzere çeşitli ürünlerde kullanılması amacı ile geniş olarak üretilip çevreye salınmışlardır. Üretilen bu kimyasallar başlıca herbisitler, fungusitler, insektisitler, plastifiyanlar, poliklorlanmış bifeniller ve alkilfenolik bileşikler içermektedir. Bu bileşiklerin yaygın kullanım ve çeşitliliğinin sonucu gerek akut gerekse kronik maruziyete bağlı olarak başta insan olmak üzere balık, kuş, memeli vb. hayvanlarda pek çok istenilmeyen etkiler ortaya çıkmaktadır. Çünkü bu bileşiklerin çoğu doğada yıllarca dayanıklılık gösterip, çevrede sediment, su, toprak gibi çeşitli ortamlarda birikme özelliğine sahip bileşiklerdir. Genelde bu bileşiklerin yağ/su dağılma katsayılarının büyük olması bu bileşiklere maruziyette besin zincirinin tepesinde bulunan insana maruziyetin yüksek olarak yansımaya neden olmaktadır. Bu maruziyet ve birikim faktörüne bağlı olarak başta insan olmak üzere canlılarda üreme sistemi gibi birçok sistemde toksik etkiler meydana gelmektedir (Ahabab, 2010).

Endokrin sistemin normal fonksiyonunu engelleyen kimyasallar genel olarak endokrin bozucu bileşikler olarak adlandırılır. Amerikan Çevre Koruma Teşkilatı (EPA) endokrin bozucu bileşikleri “vücutta bulunan ve homeostaz, üreme ve gelişimden sorumlu doğal hormonların sentezi, salgılanması, taşınması, metabolizması, bağlanmaları ve atılmaları ile etkileşime giren eksojen ajanlar” olarak tanımlamaktadır (EPA, 2009). Özellikle 2000’li yıllarda endokrin bozucu maddelerin neler olduğu, hangi canlılar üzerinde ve hangi boyutta etkili olduğu konularında bilgi açığını kapatmak için çok sayıda, kapsamlı çalışmalar yapılmıştır. Bu maddelerin düşük konsantrasyonda bile bulunmaları, insanların ve hayvanların hormon sistemine etki etmeleri için yeterlidir (Erdin vd., 2004).

2002 yılında Avrupa Birliğinin endokrin bozucular ile ilgili yayınladığı raporunda özellikle 60 maddenin çevre ve insan sağlığına kesin zararlı olduğu bildirilmiştir. Bu maddeler arasında ftalatlar da yer almaktadır. (<http://ec.europa.eu>). Yıllık 3 milyon tondan daha fazla küresel olarak kullanılan ftalatlara (Bizzari vd., 2000), kullanımın yaygınlaşması, her yerde bulunabilmesi ve sürekli çevresel olarak varlığı nedeniyle insanların, evcil

hayvanların ve yaban hayatın maruziyeti neredeyse kaçınılmazdır (Lyche vd., 2009).

Fitalatların sudaki çözünürlüğü düşük olup, zincir uzunluğu artıkça diğer bir ifadeyle molekül ağırlığı artıkça çözünürlükte azalmaktadır. Yani DMP ve DBP gibi kısa alkil gruplara sahip düşük molekül ağırlıklı fitalatların, suda çözünürlüğü uzun zincirli fitalatlara oranla daha fazladır (Lyche vd., 2009). Standart sıcaklıkta uçuculuk özellikle DEHP ve BBzP gibi uzun zincirli fitalatlar için genellikle düşüktür (Rusyn vd., 2006). Düşük uçuculuğa sahip ve suda çözünürlüğü az olmasına karşın organik çözücülerde ve yağlarda çözünürler. Genel olarak uygulamalarda fitalatlar içinde en çok kullanılan DEHP ve bunun yanında bütıl benzil fitalat (BBzP), di-isobutil fitalat (DIBP) ve DEP iken son zamanlarda DEHP yerine DIDP, DINP ya da di 2-propil heptil fitalat (DPHP) gibi uzun zincirli fitalatların kullanımı artmıştır (Kimber ve Dearman, 2010).

Fitalatlar, üreme sağlığı ve gelişimi üzerinde etkileri gösterilmiş olan endokrin sistem bozuculardır. Kısırlık, azalmış sperm sayısı, üreme yolu malformasyonları ve testis tümörleri yanı sıra testosteron düzeyleri, anogenital mesafe ve üreme organ ağırlıklarında azalma hem hayvan hem de insan çalışmaları ile tanımlanmıştır (Lopez- Carrillo vd., 2010).

Bazı araştırmacılar da fitalatların bazı kemirgenlerde birçok hepatik değişikliğe neden olduğunu ve karaciğerin fitalatlar için hedef organ olduğunu tanımlamışlardır (Mann vd., 1985; David vd., 2000; Rusyn vd., 2006). Karaöz ve diğerleri (2003), deneysel kronik florozis oluşturulmuş sıçan karaciğer ve böbreklerdeki histopatolojik bulgulara baktıklarında; böbrek ve karaciğer dokularında, kontrol ve deney grupları arasındaki histopatolojik bulgular belirgin farklar göstermiştir. Böbrek dokusunda tübüllerde dejeneratif değişiklikler ve anormal kromatinli düzensiz çekirdekler gözlenirken, diğer yandan karaciğer dokusunda portal alanda safra kanalı proliferasyonu ve fibrozis, lobül periferinde anormal fokal hücrel infiltrasyon, sinüzoidal kapillerde dilatasyon ve hepatosit çekirdeklerinde heterokromazi gözlemlenmiştir. Sonuç olarak hayvan modelleri ile ilişkili bu çalışma, yüksek doz flor uygulamasının da sıçanların karaciğer ve böbrek dokularında histopatolojik ve metabolik fonksiyonda değişimlere yol açtığını göstermektedir.

Çalışmamızda gözlenen merkezi vendeki damar yapılarında bozulmaya bağlı olarak gerçekleşen sinüzoidlerde genişleme ve hepatositlerin ışınsal düzenlerinin bozulmasını Üçüncü ve diğerleri (2010) balıklarda Dioktil adipat (DOA) uygulamasında merkezi venlerde separasyon oluşumu, sinüzoidlerde izlenen kanlanmalar ve sonucunda doku bütünlüğünün bozulması olarak vurgulamaktadır. Birçok araştırmacı balıkların sinüzoidlerinde izlenen kanlanma olgusunun hepatosellüler hasarın göstergesi olarak kabul etmektedirler (Peters vd., 1987; Kranz ve Dethlefsen, 1990; Romano vd., 2006).

Morfolojik olarak hem sıçanlarda hem de farelerde, karaciğer lobülünün tüm bölgelerini etkileyen ya da genellikle sentrolobüler bölgeyi etkileyen değişimler hipertorfi ya da hiperplazi nedeniyle ortaya çıkmaktadır (Hoivik vd., 2004). Karaciğer ağırlığındaki artışın kaynağı olan hiperplazi ve hipertrofi; enflamasyon, fibrozis metabolizma ürünlerinin atılmaması, neoplazi gibi çeşitli nedenlerden kaynaklanabilir (Cathew vd., 1996; Greaves, 2007). Tipik olarak bu değişiklikler enflamasyon, nekroz ve dejenerasyon gibi olumsuz değişiklikler meydana getirir (Maronpot vd., 2010).

Hall ve diğerlerinin (2012) çalışmasında, H&E boyalı kesitlerde hepatosellüler hipertrofiyle karşılaştıkları yerlerde, hepatositlerin sitoplazmasının eozinofilikleştiği ve bu eozinofilik sitoplazmalı hepatositlerin nükleuslarında şekil değişiklikleri olduğu gözlenmiştir. Hepatosit sitoplazmasındaki bu karakteristik eozinofilik oluşuma, fenobarbiton ve diğer mikrozomal ilaç indükleycilerin granülsüz endoplazmik retikulum çoğalması ile açıklamışlardır. Ayrıca hepatosit sitoplazmasının boyanma özelliğinin hücre hipertrofisine, sitoplazmik hacim artışına ve organel mekanizmasına bağlı olarak değiştiğini ifade etmişlerdir. Bunun yanı sıra klorofibrat gibi ksenobiyotiklerin farklı mekanizmalar yoluyla hepatosit hipertrofisine neden olduğuna dikkat çekmişlerdir. Hepatositlerin kesitlerde yoğun eozinofilik granüler sitoplazmalı olarak görülmesinin sebebini herbisitler ve ksenobiyotik gibi bazı kimyasalların peroksizom çoğalmasını aktive eden reseptör alfa'yı (PPAR α) uyararak peroksizom çoğalmasına neden olduğu şeklinde açıklamışlardır. Çalışmamızda uygulanan DIBP dozuna bağlı olarak hepatositlerin yoğun asidofilik sitoplazmaya sahip olmaları, araştırmacıların belirttiği gibi, hücresel boyuttaki değişimlere ve granülsüz endoplazmik retikulum artışına bağlı olduğu söylenebilir. Ayrıca hepatositlerdeki yoğun asidofilikleşmenin özellikle nekrotik alanların etrafındaki yakın hepatositlerde

gözlenmesi DIBP toksisitesi sonucu hücrelerin nekroz yolu ile ölüme gittiklerinin göstergesi olarak kabul edilebilir.

Gastrointestinal sisteme bağlı bez olarak karaciğer çok önemli metabolik işlevlerin ve zehirsizleştirme süreçlerinin merkezidir (Tamaru vd., 2001; Weisman ve Miller, 2006). Araştırmacılar çalışmalarda izlenen nekrotik oluşumların karaciğerde toksisiteye bağlı olarak meydana gelen tipik değişimler olduğunu söylemektedirler (Arellano vd., 1999, Üçüncü vd., 2010). Hücresel membran bütünlüğünün bozulmasının enzimatik inhibisyon sonucu oluştuğu ve bunun karaciğerin protein-karbonhidrat sentezinde bozulmalara neden olduğunu bildirilmektedirler (Manahan, 1991). Bunun kesin olarak söylenebilmesi için her ne kadar hücre detayını daha net ortaya çıkaracak elektron mikroskop düzeyinde yapılacak incelemelere gereksinim olsada çalışmamızda, deney gruplarının PAS reaksiyonu uygulanmış kesitlerinde, gözlenen hepatositlerde glikojen depolanmasındaki azalma karbonhidrat metabolizmasında bozulma olduğunu göstermektedir.

Yavaşoğlu ve diğerlerinin (2014) farelere verilen BCP ile yaptıkları çalışmada, ışık mikroskobu analizlerinde, deney gruplarındaki hepatositlerde biriken lipid damlacıklarının hepatosit sitoplazmalarında vakuolizasyona ve vena centraliste dejenerasyonlara neden olduğunu, ayrıca bu bulguların doza bağlı olarak karaciğer dokularında bir artış gösterdiğini söylemişlerdir.

Sheata ve diğerlerinin (2013) DEHP ve TOTM uygulanan gruplarda farklı derecelerde fokal hepatoselüler değişiklikler gösterdiğini belirtmişlerdir. DEHP'nin karaciğerin birçok yerinde hepatoselüler yağlanmaya neden olduğunu, bu yüzden deney gruplarında önemli ölçüde lobüler mimarinin bozulduğuna, sinüzoidlerde genişleme ve portal venlerde tıkanıklık oluştuğunu ve hücresel infiltrasyonlara neden olduğunu tespit etmişlerdir. Bunun sonucunda araştırmacılar TOTM uygulanan gruplarda da benzer bulgular ortaya çıktığını fakat daha az hasar meydana getirmesinden dolayı, TOTM'nin alternatif bir plastikleştirici olarak kullanılabilirliğini savunmuşlardır. Yapılan değerlendirmeler sonucunda çalışmamızda kullandığımız DIBP'in oluşturduğu histopatolojik değişimler DEHP uygulama sonuçlarıyla benzerlik göstermiştir.

Yapılan bir çok çalışmada, fitalatların karaciğerde yağlanmaya ve yüksek oranda peroksizom artışına sebep olduğu araştırmacılar tarafından ortaya çıkarılmıştır (Baber vd., 1987; Eagon vd., 1994). Ayrıca DEHP'nin sıçan hepatik fosfolipid sentezini hızlandırdığı (Yanagita vd., 1987) ve mitokondriyal oksidasyonu inhibe ettiği de bilinmektedir (Winberg ve Bedir, 1995).

Durmaz ve Özmert (2010) yaptıkları fitalat ve çocuk sağlığı konulu derlemede DEHP'nin hayvanlarda en iyi bilinen nongenotoksik epigenetik karsinojen olduğunu, geri dönüşümlü olarak intersellüler 'gap junctional' iletişimi inhibe ettiğini belirtmişlerdir. Bu etki dolayısıyla hücre çoğalması, farklılaşması ve programlı hücre ölümüne etkisi olabilmektedir (Trosko vd., 1998).

Sıçan ve fare çalışmalarında ağız yolu ile uzun süreli DEHP alımı ile hayvanların karaciğer ağırlığındaki artış, morfolojik değişiklikler ve biyokimyasal parametrelerde değişiklikler görülmüştür. Bir çok araştırmacı karaciğerdeki büyümenin nedenini hepatosit hipertrofisi ve hiperplazisi olarak açıklamaktadır. Karaciğerin morfolojik incelemelerinde peroksizomların karaciğer hücrelerinde sayı ve büyüklüklerinde artış görülmüş olup peroksizomlardan salınan hidrojen peroksit miktarındaki artış oksidatif stres oluşturarak tümör oluşumuna yol açabilmektedir. DEHP üzerine yapılan çalışmalarda bu fitalatın uzun süreli ağızdan alınması sıçan ve fare karaciğerinde adenom ve hepatoselüler kansere yol açtığı gösterilmiştir. Fakat insan hepatositlerinde ise DEHP'nin peroksizomlarda belirgin artışa yol açmadığı belirtilmektedir (US Department Of Health And Human Services, 2002)

Deney gruplarımız kontrol grubu ile karşılaştırıldığında verilen DIBP dozlarındaki artışa bağlı olarak sinüzoidlerde genişleme ve buna bağlı olarak hepatosit kordonlaşma yapısının bozulması tüm gruplarda net bir biçimde görülmektedir. 0,25 ml DIBP verilen grubun karaciğer kesitlerine bakıldığında Hematoksilen&Eozin boyasındaki parametrelerin hafif olarak başladığını söyleyebilirken bu bulguların 0,5 ml ve 1 ml DIBP verilen gruplarda giderek artan oranlarda olduğunu görmekteyiz. Örneğin; 0,25 ml lik grupta damarlarda ödem ve konjesyon bazı belirgin bölgelerde görülürken, 0,5 ml lik grupta buna oranla daha sık, 1 ml lik grupta ise hemen hemen her kesitin damarlarında bu bulgulara rastlanmaktadır. Diğer bir örnek olarak nekroz bulgusu 0,25 ml lik DIBP uygulanan grubun kesitlerinde yer yer hepatoselüler nekrotik alanlar

görülürken, artan doz gruplarında daha geniş ve lobüler düzeyde nekrotik alanlar tespit edilmiştir. Gomori trikrom boyası ile boyanan kesitlerde, kontrol grubuna göre 0,25 ml lik deney grubu kesitlerinde damarlardaki bağ dokusu artışı çok belirgin değilken, 1 ml lik gruba baktığımızda vena centralis ve portal alanlarda belirgin bağ dokusu artışı mevcuttur. Buna karşılık tüm deney grupları kontrol gruplarıyla karşılaştırıldığında hepatic lobülün etrafındaki bağ dokusu artışını kesin biçimde görememekteyiz. Vena centralis ve portal alanlarda gözlenen bağ dokusu (kollojen lif) artışı; dokunun DIBP'nin olumsuz etkilerine karşı damar yapılarını korumak ve mekanik desteklik sağlamak amacıyla böyle bir yapısal savunma mekanizması geliştirmiş olabileceğini düşündürmektedir.

Tüm deney guruplarında, Gomori trikrom ile boyanan kesitlerde, özellikle damarlara yakın hepatositlerde gözlenen boyanma farklılıklarının hücre organel yapısının bozulmasından ve sitoplazmik içeriğin değişmesinden kaynaklandığını söylemek mümkündür.

Sonuç olarak belirlenen bu bulgular, DIBP'in sıçan karaciğeri için hepatoksik bir madde olduğunu karaciğer dokusunda ciddi ve geri dönüşümsüz histopatolojik değişimlere yol açtığını göstermektedir. Ekonomiye ve özellikle insan sağlığına olan etkileri göz önüne alındığında, alınacak önlemlerin belirlenmesine katkı sağlaması bakımından bu çalışmanın sonuçları büyük önem taşımaktadır. Bu nedenle DIBP'nin kullanım alanlarında dikkatli olunması gerektiği ve mümkünse daha az zararlı ya da zararlı olmayan alternatif bir fitalatın kullanılmasını önermekteyiz.

KAYNAKÇA

- Ahbab, M. 2010. Di-N-Hekzil Fitalat ve Disiklohekzil Fitalat'a Prenatal Maruziyetin Erkek Sıçanların Üreme Sisteminin Gelişimi Üzerindeki Etkilerinin İncelenmesi. Hacettepe Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, Ankara.
- Agency for Toxic Substances and Disease Registry, (ATSDR). 1995. Toxicological Profile for Diethylphthalate. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Atlanta, USA.
- Agency for Toxic Substances and Disease Registry, (ATSDR). 2002. Toxicological Profile for Di (2 ethylhexyl) phthalate. Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, Atlanta. GA.
- Arellano, J. M., Storch, V., Sarasquete, C. 1999. Histological Changes And Copper Accumulation İn Liver And Gills Of The Senegales Sole , *Solea Senegalensis*. **Ecotoxicol Environ Saf.**, 44:62-72.
- Babu, B., Wu, J.T. 2010. Production of phthalate esters by nuisance freshwater algae and cyanobacteria. **Science of The Total Environment**, 408: 69-497.
- Bancroft, J.D., Cook, H.C. 1994. Manual of Histological Techniques and Their Diagnostic Application. Churchill Livingstone, pp 457, London.
- Barber, E.D., Astill, B.D., Moran, E.J., Schneider, B.F., Gray, T.J., Lake, B.G., Evans, J.G. 1987. Peroxisome induction studies on seven phthalate esters. **Toxicol Ind Health**, 3: 7-24.
- Bizzari, S., Oppenberg, B., Isikawa, Y. 2000. Plasticizers. Chemical economics handbook. Palo Alto, CA: SRI International.
- Boberg, J., Metzдорff, S., Wortziger, R., Axelstad, M., Brokken, L., Vinggaard, A.M., Dalgaard, M., Nellemann, C. 2008. Impact of diisobutyl phthalate and other PPAR agonists on steroidogenesis and plasma insulin and leptin levels in fetal rats. **Toxicology**, 250 :75-81.

- Borch, J., Metzdorff, S.B., Vinggaard, A.M., Brokken, L., Dalgaard, M. 2006. Mechanisms underlying the anti- androgenic effects of diethylhexyl phthalate in fetal rat testis. **Toxicology**, 223 (1-2):144-155.
- Bulucu, B.Z. 2004. Yüksek Lipid İçerikli Diyetin Erişkin Sıçan Karaciğeri Üzerinde Etkilerinin Histokimyasal Ve Morfometrik Yöntemlerle İncelenmesi. Atatürk Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Yüksek Lisans Tezi, Erzurum.
- Carthew, P., Nolan, B. M., Edwards, R. E., Smith, L. L. 1996. The role of cell death and cell proliferation in the promotion of rat liver tumours by tamoxifen. **Cancer Lett.**, 10; 163-69.
- Castle, L., Mayo, A., Gilbert, J. 1989. Migration of plasticizers from printing inks into foods. **Food Addit Contam.**, 6: 437-443.
- Corton, J.C., Lapinskas, P.J., Gonzalez, F.J. 2000. Central role of PPAR α in the mechanism of action of hepatocarcinogenic peroxisome proliferators. **Mutat. Res.**, 448: 139-151.
- Cummings, A.M., Jr, L.E.G. 1987. Dibutyl phthalate: Maternal effects versus fetotoxicity. *Toxicol. Letters.*, 39: 43- 50.
- Çetinkaya, S. 2009. Endokrin çevre bozucular ve ergenlik üzerine etkileri. **Dicle Tıp Dergisi**, 36: 59-66.
- David, R.M., Moore, M.R., Finney, D.C., Guest, D. 2000. Chronic toxicity of di (2-ethylhexyl) phthalate in rats. **Toxicol. Sci.**, 55: 433-443.
- Durmaz, E., Özmert, E.N. 2010. Fitalatlar ve çocuk sağlığı. **Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Dergisi**, 53: 305-317.
- Duyar, E.E. 2011. Erkek Farelerin Reprodüktif Sistemi Üzerine Butylcyclohexyl Phthalate'ın (Bcp) Toksikolojik Etkilerinin Belirlenmesi. Ege Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, İzmir.

- Eagon, P. K., Chandar, N., Epley, M. J., Elm, M. S., Brady, E. P., Rao, K. N. 1994. Di-(2-ethylhexyl) phthalate induced changes in liver estrogen metabolism and hyperplasia. **International Journal of Cancer**, 58, 736±743.
- Ema, M., Harazono, A., Miyawaki, E. Ogawa, Y. 1996. Developmental toxicity of mono-n-benzyl phthalate, one of the major metabolites of the plasticizer n-butyl benzyl phthalate in rats, **Toxicology Letters**, 86: 19-25.
- Ema, M., Miyawaki, E., Kawashima, K. 2000. Effects of dibutyl phthalate on reproductive function in pregnant and pseudopregnant rats. **Reproductive Toxicology**, 14: 13–19.
- Ema, M. 2002. Antiandrogenic effects of dibutyl phthalate and its metabolite, monobutyl phthalate, in rats. **Congenital Anomalies**, 42: 297- 308.
- Erdin, E., Hegemann, W., Emiralioğlu, A., Alten, A., 2004, Endokrin Maddeler ve Çevresel Etkileri, **I. Ulusal Çevre Kongresi**, Sivas.
- European Chemicals Agency (ECHA). 2009. Annex IV Dossier, proposal for identification of a substance as SVHC/CMR (substances of very high concern/carcinogenic, mutagenic, or toxic to reproduction). Available online at [http://echa.europa.eu/doc/consultations/svhc/svhc_axvrep_germany_cm_mr_diisobutylphthalate_20_090831.pdf]
- European Commission. 2000. Substance ID: 84-69-5. Diisobutyl phthalate. IUCLID Dataset. European Commission. European Chemicals Bureau. [http://ecb.jrc.ec.europa.eu/iuclid-datasheet/84695.pdf], Erişim Tarihi: 04.13.2012.
- European Commission. 2004. Diisobutyl phthalate. Commission of the European Communities. European Chemicals Bureau. ECBI/116/04. Available online at [http://ecb.jrc.it/classlab/agenda/_ag_Health_0305.htm], Erişim Tarihi: 01.19.2012.

- Environmental Protection Agency (EPA). 2009. Phthalates Action Plan. [http://www.epa.gov/oppt/existingchemicals/pubs/phthalates_ap_2009_1230_final.pdf], Erişim Tarihi: 02.30.2011.
- Gray, L.E., Ostby, J., Furr, J., Price, M., Veeramachaneni, D.N.R., Parks, L. 2000. Perinatal exposure to the phthalates DEHP, BBP, and DINP, but not DEP, DMP, or DOTP, alters sexual differentiation of the male rat. **Toxicol. Sci.**, 58: 350-365.
- Greaves, P. 2007. Liver and pancreas. In *Histopathology of Preclinical Toxicity Studies*, 3rd ed., pp. 457–504. Elsevier, London, UK.
- Giusti, R.M., Iwamoto, K., Hatch, E.E. 1995. Diethylstilbestrol revisited: a review of the long-term health effects. **Ann Intern. Med.**, 122: 778-88.
- Guyot, C., Lepreux, S., Combe, C., Doudnikoff, E., Sage, P.B., Balabaud, C., Desmouliere, A. 2006. Hepatic fibrosis and cirrhosis: The (myo) fibroblastic cell subpopulations involved. **Int. J. Biochem. Cell Biol.**, 38: 135–51.
- Hall, A.P., Elcombe, C. R., Foster J. R., Harada, T., Kaufmann, W., Knippel, A., Küttler, K., Malarkey, D. E., Maronpot, R. R., Nishikawa, A., Nolte, T., Schulte, A., Strauss, V., York, M. J. 2012. Liver Hypertrophy: A Review of Adaptive (Adverse and Non-adverse) Changes Conclusions from the 3rdInternational ESTP Expert Workshop. **Toxicologic Pathology**, 40: 971-994,
- Hazardous Substance Data Bank (HSDB). 2009. Diisobutyl phthalate. National Library of Medicine HSDB Database. [Erişim tarihi, 01.05.2009].
- Hellwig, J., Freudenberger, H., Jackh, R. 1997. Differential Prenatal Toxicity of Branched Phthalate Esters in Rats. **Food and Chemical Toxicology**, 35: 501-512.
- Heudorfa, U., Sundermann, V., Angerer, J. 2007. Phthalates: Toxicology and exposure. **Int. J. Hygiene Environ. Health**, 210: 623–634.

- Hong, E.J., Ji, Y.K., Choi, K.C., Manabe, N., Jeung, E.B. 2005. Conflict of estrogenic activity by various phthalates between in vitro and in vivo models related to the expression of calbindin-D9k. **Journal of Reproduction and Development**, 51: 253- 263.
- Hoivik, D. J., Qualls, C.W. Jr., Mirabile, R. C., Cariello, N. F., Kimbrough, C. L., Colton, H. M., Anderson, S. P., Santostefano, M. J., Morgan, R. J., Dahl, R. R., Brown, A. R., Zhao, Z., Mudd, P. N. Jr., Oliver, W. B. Jr., Brown, H. R., and Miller, R. T. 2004. Fibrates induce hepatic peroxisome and mitochondrial proliferation without overt evidence for cellular proliferation and oxidative stress in cynomolgus monkeys. **Carcinogenesis**, 25: 1757–69.
- Howdeshell, K.L., Wilson, V.S., Furr, J., Lambright, C.R., Rider, C.V., Blystone, C.R., Andrew, K., Hotchkiss, A.K., Gray, L.E. 2008. A mixture of five phthalate esters inhibits fetal testicular testosterone production in the sprague- dawley rat in a cumulative, dose-additive manner. **Toxicological Sciences**, 105(1): 153–165.
- <http://www.sigma-aldrich.com> [Erişim tarihi: 12.10.2012].
- <http://www.enpakkimya.com/dibp.html> [Erişim tarihi: 25.10.2012].
- <http://megaloid.ca/product.html/Plasticizers/diisobutylphthalate>. [Erişim tarihi: 28.10.2012].
- <http://www.trdocs.org/docs/index-31292.html> [Erişim tarihi: 28.12.2014]
- http://megep.meb.gov.tr/mte_program_modul/moduller_pdf/Endokrin%20Sistem.pdf. [Erişim tarihi; 28.12.2014].
- http://ec.europa.eu/environment/endocrine/documents/bkh_report.pdf [erişim tarihi:28.12.2014]
- http://www.webders.net/ksenobiyotiklerin_metabolizmasi-ders-59-994p2.html [Erişim tarihi : 28.12.2014]

https://gi.jhsps.org/GDL_Disease.aspx?CurrentUDV=31&GDL_Cat_ID=BB532D8A-43CB-416C-9FD2-26961&GDL_Disease_ID=C8BD9205-51B-4186-B4E4-B5087B21F9EA A07AC64. [Erişim tarihi : 28.12.2014]

Human Health Hazard Assessment, 2007. Diisobutyl phthalate (DIBP) (CAS No 84-69-5). [Erişim Tarihi: 21.01.2013] .

Junqueira, L. C., Carneiro, J., 2006. Temel histoloji (Çeviri: Aytekin Y., Solakođlu S.) Nobel tıp kitapevleri,ss; 332-344. Türkiye.

Karaöz, E., Gülle, K., Mumcu, E.F., Gökçimen,A., Öncü, M. 2003. Deneysel Kronik Florozis Oluşturulmuş 2. Kuřak Sıçan Böbrek ve Karaciğer Dokularında Yapısal Değişiklikler. **T Klin Tıp Bilimleri**, 23:129-134.

Kelce, W.R., Wilson, E.M. 2001. Antiandrogenic Effects of Environmental Endocrine Disruptors. In: The Handbook of Enviromental Chemistry (Metzler, M., Eds), p.p 39-61, Berlin, Heidelberg.

Kimber I. ve Dearman R.J. 2010. An assessment of the ability of phthalates to influence immune and allergic responses. **Toxicology**, 271: 73–82.

Koca, Y., 2012. Histoloji atlası. Nobel Akademik Yayıncılık, ss; 127-128. Türkiye.

Koch, H.M., Christensen, K.L.Y., Harth, V., Lorber, M., Bruning, T. 2012. Di-n-butyl phthalate (DnBP) and diisobutyl phthalate (DiBP) metabolism in a human volunteer after single oral doses. **Arch. Toxicol.**, 86: 1829–1839.

Kovacic, P., Osuana, J.A. 2000. Mechanisms of anti-cancer agents: Emphasis on oxidative stress and electron transfer. **Curr. Pharm. Des.**, 6: 277–309.

Kovacic, P., Jacintho, J.D. 2001. Reproductive toxins: Pervasive theme of oxidative stres and electron transfer. **Curr. Med. Chem.**, 8: 823–47.

Köksal, Ç. 2011. Butil Sikloheksil Fitalatın *In Vivo* Ve *In Vitro* Toksik Etkilerinin Belirlenmesi. Ege Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, İzmir.

- Kranz, H., Dethlefsen, V. 1990. Liver anomalies in dab *Limanda limanda* from the southern North Sea with special consideration given to neoplastic lesions. **Dis Aquat Org.**, 9: 171-185.
- Lake, B.G., Foster, J.R., Collins, M.A., Stubberfield, C.R., Gangolli, S.D., Srivastava, S.P. 1982. Studies on the effects of orally administered dicyclohexyl phthalate in the rat. **Acta Pharmacol. Toxicology**, 51: 217–226.
- Lamb, J.C., Chapin, R.E., Teague, J., Lawton, A.D. and Reel, J.R. 1987. Reproductive effects of four phthalic acid esters in the Mouse. **Toxicol. Appl. Pharmacol.**, 88: 255–269.
- Latini, G., Felice, De C., Verrotti, A. 2004. Plasticizers, infant nutrition and reproductive health. **Reproductive Toxicology**, 19: 27-33.
- Lee, K.Y, Shibutani, M., Takagi, H., Kato, N., Takigami, S., Uneyama, C., Hirose, M. 2004. Diverse developmental toxicity of di-n-butyl phthalate in both sexes of rat offspring after maternal exposure during the period from late gestation through lactation. **Toxicology**, 203: 221-238.
- Lee, M.M. 2007. Endocrine Disrupters. **Pediatric Endocrinology**. 109:18-37
- Lopez-Carrillo, L, Hernandez-Ramirez, R.U., Calafat, A.M., Torres-Sanchez, L., Galvan-Portillo, M., Needham, L.L., Ruiz-Ramos, R., Cebrian, M.E. 2010. Exposure to phthalates and breast cancer risk in northern Mexico. **Environ Health Perspect.**, 118: 539–44.
- Lovekamp-Swan, T., Davis, B.J. 2003. Mechanisms of Phthalate Ester Toxicity in the Female Reproductive System. **Environmental Health Perspectives**, 111: 139- 145.
- Lyche J.L., Gutleb A.C., Bergman A., Eriksen G.S., Murk A.T.J., Ropstadl E., Saunders M., Skaare J.U. 2009. Reproductive and Developmental Toxicity of Phthalates. **J. Toxicol. Environ. Health**, Part B, 12: 225–249.

- Manahan, S.E. 1991. Water Pollution Environment Chermistry. First Ed., Lewis Publishers. London.
- Mann, A.H, Price, S.C, Mitchel, F.E, Grasso, P, Hinton, R.H, Bridges, J.W. 1985. Comparison of the short-term effects of di(2-ethylhexyl) phthalate, di(n-hexyl) phthalate, and di(n-octyl) phthalate in rats. **Toxicol. Appl. Pharmacol.**, 77: 116–132.
- Maronpot, R. R., Yoshizawa, K., Nyska, A., Harada, T., Flake, G., Mueller, G., Singh, B., and Ward, J. M. 2010. Hepatic enzyme induction: Histopathology. **Toxicol Pathol.**, 38: 776–95.
- Marsee, K., Woodruff, T.J., Axelrad, D.A., Clafat, A.M., Swan, S.H. 2006. Estimated Daily Phthalate Exposures in a Population of Mothers of Male Infants Exhibiting Reduced Anogenital Distance. **Environmental Health Perspectives**, 114(6): 805-809.
- McLachlan, J.A. 2001. Environmental Signaling: What embryos and evolution teach us about endocrine disrupting chemicals. **Endocrine Rev.**, 22: 319-341.
- Metzler, M., Pfeiffer E., 2001, Chemistry of natural and anthropogenic endocrine active compounds. In: The Handbook of Enviromental Chemistry (Metzler, M. Eds), p.63-80, Berlin, Heidelberg.
- Mustafizur, R. ve Christopher, S., 2006, Ionic liquids: New generation stable plasticizers for poly(vinyl chloride), *Polymer Degradation and Stability*, 91, 3371-3382 pp.
- National Toxicology Program (NTP), 1982. Carcinogenesis bioassay of Di(2-ethylhexyl) phthalate (CAS No. 117–81-7) in fischer 344 rats and B6C3F1 mice (feed study). Tech Rep Ser 217.
- National Toxicology Program (NTP), 1998, Report on carcinogens, Department of health and human services, vol. 63, 5565-5567 pp.
- Noyan, A., 2008. Yaşamda ve hekimlikte fizyoloji. Meteksan anonim şirketi, ss; 882-885. Türkiye.

- Okubo, T., Suzuki, T., Yokoyama, Y., Kano, K., Kano, I. 2003. Estimation of estrogenic and anti-estrogenic activities of some phthalate diesters and monoesters by MCF-7 cell proliferation assay in Vitro. **Biol. Pharm. Bull.**, 26: 1219-1224.
- Oyuncak ve Çocuk Bakım Eşyalarındaki Phthalatlar Hakkında Tebliğ, 2005, **Resmi Gazete.** (20.10.2005 tarih ve 25972 sayı.)
- Organization for Economic Cooperation and Development. OECD. 1995. Guidelines for Testing of Chemicals No: 407. Repeated Dose 28-day Oral Toxicity Study in Rodents. Paris, France.
- Ören, P. 2009. Malathion'un *Oreochromis niloticus*' ta Oksidatif Stres Kaynaklı Endokrin Bozucu Etkileri. Çukurova Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Adana.
- Park, J.D., Habeebu, S.S.M., Klaassen, C.D. 2002. Testicular toxicity of di-(2-ethylhexyl)phthalate in young Sprague-Dawley rats. **Toxicology**, 171: 105-115.
- Pereira, C., Mapuskar, K. Rao, C.V. 2008. Effect of diethyl phthalate on rat testicular antioxidant system: A dose-dependent toxicity study. **Pesticide Biochemistry and Physiology**, 90: 52–57.
- Peters, N., Köhler, A., Kranz, H. 1987. Liver pathology in fishes from the lower Elbe as a consequence of pollution. **Dis Aquat Org.**, 2: 87-97,
- Plastik ürünleri özel ihtisas komisyonu raporu, 2001, Sekizinci beş yıllık kalkınma planı, DTP 2547, ÖİK 563, Devlet Planlama Teşkilatı, Ankara, Türkiye.
- Ray, B., D'Souza, A.S., Kumar, V., Pugazhandhi, B., D'Souza, M.R., Nayak, D., Sushma, R.K., Shetty, P., Singh, H., Krishna, L., Bhat, K.M., Rao, A.C., Chakraborti, S., Kumar, N., Saxena, A. 2012. Ovarian development in Wistar rat treated prenatally with single dose diisobutyl phthalate. **Bratislavske Lekarske Listy**, 113(10): 577-582.

- Reddy, J.K., Azarnoff, D.L., Hignite, C.E. 1980. Hypolipidaemic hepatic peroxisome proliferators form a novel class of chemical carcinogens. **Nature** 283: 397–398.
- Reddy, J.K., Lalwani, N.D. 1983. Carcinogenesis by hepatic peroxisome proliferators: Evaluation of the risk of hypolipidemic drugs and industrial plasticizers to humans. **Crit. Rev. Toxicol.**, 12: 1–58.
- Romano S., Donatti L., Freitas M., Teixeira J., Kusma J. 2006. Blood parameter analysis and morphological alterations as biomarkers on health of *Hoplias malabaricus* and *Geophagus brasiliensis*. **Brazil Arch. Biol. Technol.**, 49: 441-448.
- Roy-Chowdhury N, Roy-Chowdhury J., 2006. Liver Physiology and Energy Metabolism. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ (Eds.). Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease: Pathophysiology/Diagnosis/Management. 8th ed. Philadelphia. W.B. Saunders; 1551-73.
- Rusyn, I, Peters, J.M, Cunningham, M.L. 2006. Modes of action and species-specific effects of di (2-ethylhexyl) phthalate in the liver. **Crit. Rev. Toxicol.**, 36: 459–479.
- Salazar, V., Castilla, C., Ariznavarreta, C., Campon, R., Tresguerres, J.A.F. 2004. Effect of oral intake of dibutyl phthalate on reproductive parameters of Long Evans rats and pre-pubertal development of their offspring. **Toxicology**, 205: 131-137.
- Saillenfait, A.M., Gallissot, F., Sabate, J.P. 2009. Differential developmental toxicities of di-n-hexyl phthalate and dicyclohexyl phthalate administered orally to rats. **J. Appl. Toxicol.**, 29: 510–521.
- Saito, I., Onuki, A., Seto, H. 2001. Determination of organic phosphate triesters in indoor and outdoor air. **J. Aerosol Research**, 16: 209–216.
- Shehata, A.S., Abd El-Rehim Mohamed, Z., Abd El-Haleem, M.R., Samak, A.M. 2013. Effects of exposure to plasticizers di-(2-Ethylhexyl)

phthalate and trioctyltrimellitate on the histological structure of adult male albino rats' Liver. **Clinical Toxicology**, 3: 4.

Shen, H. 2005. Simultaneous screening and determination eight phthalates in plastic products for food use by sonication-assisted extraction/GC-MS methods. **Talanta**, 66: 734-739.

Solomon, G.M., Schettler, T. 2000. Environment and health. Endocrine disruption and potential human health implications. **Canadian Medical Association Journal**, 1116: 1467-74.

Stoker, T.E., Parks, L.G., Gray, L.E., Cooper, R.L. 2000. Endocrine-disrupting chemicals: Prepubertal exposures and effects on sexual maturation and thyroid function in the male rat. A focus on the EDSTAC recommendations. Endocrine Disrupter Screening and Testing Advisory Committee. **Crit. Rev. Toxicol.**, 30: 197–252.

Tamaru, C.S., Cole, B., Bairley, R., Brown, C., Ako, H. 2001. A Manual For Commercial Production Of Swordtail, *Xiphophorus Helligeri*. University Of Hawaii Sea Grant Extension Service, School Of Ocean Earth Science And Technology, CTSA Publication Number 128, pp;1-38. Honolulu, Hawaii.

Thibodeau, G.A., Patton, K.T. 1993. Anatomy and physiology. Mosby year book, pp; 640-645, USA.

Trosko, J.E., Chang C.C., Upham, B. 1998. Epigenetic toxicology as toxicant-induced changes in intracellular signalling leading to altered gap junctional intercellular communication. **Toxicol. Lett**, 102: 71-78.

U.S. Consumer Product Safety Commission, 2011. Toxicity Review For Diisobutyl Phthalate. (Erişim Tarihi: 27.01.2013).

U.S. Department Of Health And Human Services, 2002. Public Health Service Agency For Toxic Substances And Disease Registry. Toxicological Profile For Di(2-ethylhexyl) Phthalate. Atlanta.

- Üçüncü, S.İ., Ergen G., Önen Ö., Tekkan B., Üreten M., Boz E., Seferoğlu K., Gökçe B. 2010. Dioktil Adipat'ın (DOA) *Labidochromis caeruleus* Fryer, 1956 (*Cichlidae, Teleostei*) Karaciğer Histolojisi Üzerindeki Etkileri **Kafkas Univ. Vet. Fak. Derg.**, 16 (Suppl-B): S197-S203.
- Yamasaki, K., Okuda, H., Takeuchi, T., Minobe, Y. 2009. Effects of in utero through lactational exposure to dicyclohexyl phthalate and p,p'-DDE in Sprague-Dawley rats. **Toxicology Letters**, 189: 14-20.
- Yanagita ,T., Satoh, M., Enomoto, N. and Sugano, M. 1987. Di-(2-ethylhexyl) phthalate enhomers hepatic phospholipid synthesis in rats. **Biochimica et Biophysica Acta**, 919, 64±70.
- Yavaşoğlu, N.Ü.K., Köksal, Ç., Dağdeviren, M., Aktuğ, H., Yavaşoğlu, A. 2014. Induction of Oxidative Stress and Histological Changes in Liver by Subacute Doses of Butyl Cyclohexyl Phthalate. **Environmental Toxicology**, 29(3): 345-53.
- Yeşilkaya, E. 2008. Endokrin bozucular, **Güncel Pediatri**, 6: 76-82.
- Yiğit, R. 2001. Sindirim sistemi. In: Kontrol Sistemleri, Sindirim ve Boşaltım Fiziyojisi. Nobel tıp kitabevleri, s.s. 381-383, İstanbul.
- Yurdakul, U., Uçankuş, N.L., Ömeroğlu, S., Hatipoğlu, M.T. 2005. Değişik yaş gruplarındaki sıçan karaciğer dokusunda bağ dokusu liflerinin dağılımı. **Düzce Tıp Fak. Dergisi**, 3: 15-20.
- Weisman, J.L., Miller, D.L. 2006. Lipoid Liver Disease And Steatitis İn Captive Sapphire Damsel *Pomacentrus Pavo*. **Acta Lchtiyol Piscatoria**, 36 (2): 99-104.
- Wingberg, L. D. and Badr, M. Z. 1995. Mechanism of phthalate-induced inhibition of hepatic mitochondrial beta-oxidation. **Toxicology Letters**, 76, 63±69.
- Xu, C.K., Wang, X.H., Tang, S.B. 2011. Effects of DI-(2-Ethylhexyl) phthalate on rat ovarian function. **J. Med. Biochem.**, 30: 309-316.

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı : Merve AKYILDIZ

Doğum Yeri Ve Tarihi :Erzurum, 11.11.1989

EĞİTİM DURUMU

Lisans Öğrenimi : Adnan Menderes Üniversitesi

Yüksek Lisans Öğrenimi : Adnan Menderes Üniversitesi

Bildiği Yabancı Diller : İngilizce

BİLİMSEL FAALİYETLERİ

A) Bildiriler

-
-
-

İLETİŞİM

E-Posta Adresi: merveakyildiz35@hotmail.com

Tarih: